Le infezioni del SNC possono interessare

- le membrane di rivestimento: MENINGITE
- il parenchima cerebrale: ENCEFALITE
- il midollo spinale: MIELITE
- in modo diffuso: MENINGOENCEFALOMIELITE

Il SN può anche essere colpito da focolai infettivi localizzati al cervello o al midollo,

ASCESSO, o esternamente: ASCESSO ed EMPIEMA SUBDURALE

MANIFESTAZIONI DELLE INFEZIONI DEL SNC

- **Febbre**
- **Cefalea**
- **Alterazioni dello stato mentale**
- **Segni neurologici focali**

Le cause più frequenti di meningite sono virali ("meningite asettica")

e batteriche

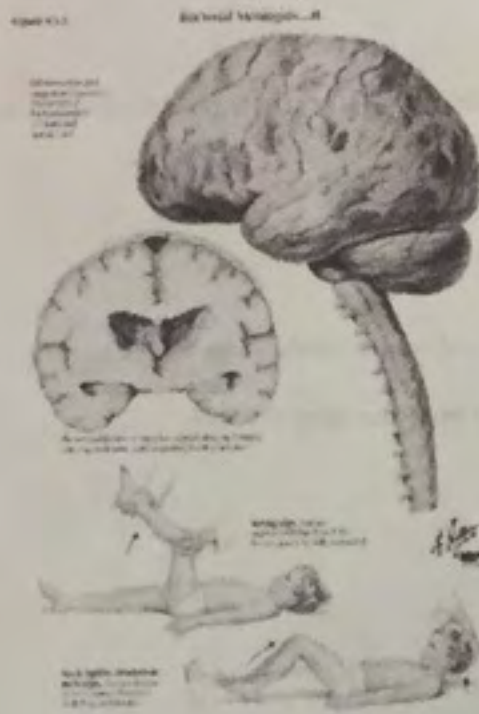
- Haemophilus influenzae (45%)
- Streptococcus pneumoniae (18%) - *pneumococco*
- Neisseria meningitidis (14%) - *meningococco*
- < 1 mese: Streptococco agalactiae
- 1 mese-4 anni: HI
- 5-29 anni: NM

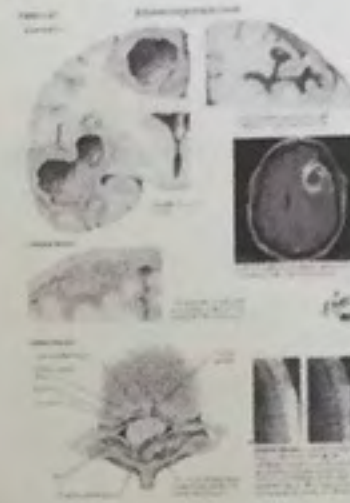
Cause meno comuni di meningite acuta sono rappresentate da condizioni non infettive:

- **LES**
- **Farmaci antinfiammatori non-steroidei,**
- **Sindrome di Behçet**

MENINGITE BATTERICA ACUTA

Caratteristiche cliniche precoci: febbre, fotofobia, irritabilita', rigor, preservazione dello stato mentale, ed assenza di segni di lato e di papilledema

In alcuni casi: confusione, ottundimento, coma

Condizioni predisponenti:

infezione delle vie respiratorie, della mastoide, dei seni paranasali, interventi neurochirurgici

MENINGITE BATTERICA

Incidenza: 50-100/100.000/anno 70% < 5 anni

Neonati: E. coli, strepto B, pseudomonas, listeria

Fattori importanti: eta' del paziente, malattie concomitanti, infezione nosocomiale o di comunità

Individui splenectomizzati o con anemia falciforme: SP

Traumi cranici o interventi neurochirurgici: stafilo, G-e

Immunodepressi o anziani: G-enterici, LM, SP

Manifestazioni cliniche

Nei bambini: febbre (>38.5 °C),

rigidita' nucale (77%), letargia, cefalea, vomito, fotofobia

Leucocitosi periferica

Pressione liquorale >300 mmH2O e PIC >600 H2O

Crisi epilettiche nel 30-40% dei casi nei primi giorni

Rash maculo-papulare: probabile meningococcemia o malattia virale

La presenza di petecchie o porpora al tronco o estremita' inferiori e' suggestiva di meningococcemia

Paralisi di nervi cranici, della motilita' oculare, segni focali, atassia si presentano nel 15%, in conseguenza di aracnoidite, >PIC, encefalite.

50% iponatriemia da SIADH (letargia, confusione, crisi epilettiche).

Adulto: infezione delle vie aeree superiori e segni meningei

Causa più frequente: S.P

Cause predisponenti: otiti, sinusiti, alcoolismo, diabete

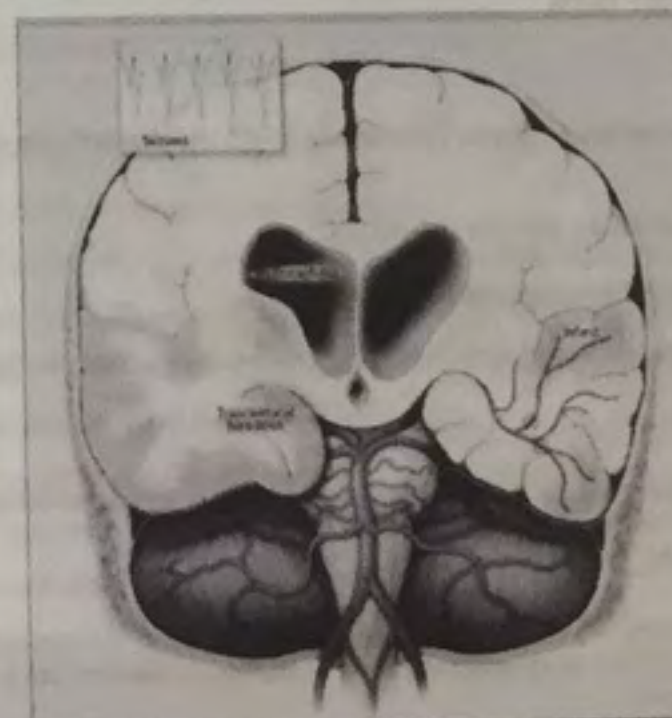
Anziano: febbre, disorientamento, stupore, rigor (50%), cefalea (20%)

*Distinguere tra rigidita' nucale (collo rigido alla flessione ma non alla rotazione laterale), rigidita' cervicale (da spondilosi) e ipertono (Parkinson).

Approccio diagnostico

Neuroimaging prima della puntura lombare solo in presenza di coma, papilledema, disturbi focali

CSF:
1) pressione CSF (200-500 mm H2O) (vn <180)
2) pleocitosi con 50-10.000 bianchi per mm3
3) neutrofilia
4) aumento proteico e riduzione del glucosio
5) batteri allo striscio e crescita alle colture
6) PCR

Colture ematiche positive nel 40% dei casi.
Test serologici per antigenemie batteriche (HI, NM, SP)

MENINGITI VIRALI E MENINGITE ASETTICA

Meningite asettica si riferisce a sindromi cliniche di infiammazione meningea dove non vengono identificati i comuni agenti batterici nel liquor

Implicita nella definizione sono la benignità e l' assenza di segni parenchimali.

La maggior parte è da virus, batteri, micoplasmi, funghi

Altre cause: malattie autoimmuni, farmaci, tumori

Enterovirus (70 sierotipi di Picornaviridae comprendenti polio, coxsackie, echo)

La sintomatologia varia con l' eta' del paziente.

Neonati: malattia sistemica da possibile contaminazione transplacentare.

Febbre, vomito, rash, anoressia, rigidita' nucale e bulging.

Manifestazioni sistemiche: necrosi epatica, miocardite, enterocolite.

Morbidita' e mortalita' del 70% e 10%.

Febbre bifasica (segni costituzionali-risoluzione-meningite)

Adulti: cefalea, fotofobia, vomito e anoressia con faringite, diarrea,mialgie.

Durata: 1 settimana.

CSF: 100-1000 cellule con PMN all' inizio con profilo linfocitario dopo 8-48 ore

Trattamento: immunoglobuline.

CAUSE NON INFETTIVE

LES

Come manifestazione iniziale o durante l' evoluzione (2-4% dei pazienti) con cefalea, febbre e rigidita' nucale.

Pleocitosi liquorale con PMN e linfociti (50-40.000)

In alcuni pazienti le manifestazioni sono legate a NSAID.

NSAID sono stati collegati a meningite in pazienti con artrite reumatoide, Sjogren

Farmaci

Immunoglobuline, carbamazepina, citosina arabinoside, antibiotici (rispondono agli steroidi)

Pleocitosi postcomiziale, da astinenza alcoolica, postictale

Meningite di Mollaret
Malattia rara caratterizzata da episodi ricorrenti di meningite asettica con intervalli asintomatici tra gli episodi.
Sintomi fulminanti con febbre alta, grave cefalea, algie nucali e lombari.
Pleocitosi liquorale mista con cellule mononucleari giganti.
Studi recenti hanno mostrato un legame con HSV.

MENINGITI SUBACUTE E CRONICHE (MSC)

Si manifestano nel corso di *settimane, mesi, anni.*

I sintomi possono essere fluttuanti, nel qual caso possono essere confuse con le meningiti acute ricorrenti.

Sebbene nelle MSC cefalea, febbre, rigidita' nucale e alterato stato di coscienza possano somigliare a quelli delle forme acute, *il decorso e' differente*

L' inizio è graduale, spesso senza evidenti condizioni predisponenti

La febbre e' meno prominente mentre prevalgono la *letargia*, ed i *segni neurologici focali*

Cause infettive: tubercolosi, criptococcosi, spirochetosi, coccidioidomicosi e istoplasmosi

Non infettive: LES, sarcoidosi, meningite carcinomatosa

ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parameningei (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobici (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobici

Stadio precoce: cerebrite con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente

Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti

Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane

Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra

Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da idrocefalo

Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio

Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)

Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi

RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche

A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%): catetere per drenaggio esterno

Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore

Disturbi di coscienza: crisi o stato

Terapia corticosteroidea: edema

ENCEFALITI ACUTE

La sindrome clinica delle encefaliti condivide molte caratteristiche con la meningite, con la quale spesso coesiste, sotto forma di meningoencefalite

Nelle infezioni primarie da arbovirus o enterovirus sono presenti segni sistemici di malattia con nausea e vomito

L' encefalite può essere focale o diffusa e causa:

- Alterazioni delle funzioni corticali superiori
- Crisi generalizzate
- Crisi focali (herpes)

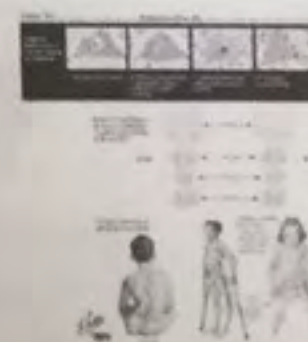
Cause non virali: Rickettsia, Mycoplasma, Bartonella, Whipple, Toxoplasma

ENCEFALITE CRONICA

Inizio graduale, poco febbrile, evoluzione in settimane/mesi

Cause di meningoencefalite: virali

DNA virus: herpes simplex virus (HSV1, HSV2), altri herpes virus (HHV6, EBV, VZV, citomegalovirus), adenovirus

RNA viruses: influenza virus, enterovirus, poliovirus, morbillo, rosolia, parotite, rabbia, arbovirus, retrovirus (HIV)

ENCEFALITE DA HERPES SIMPLEX

La famiglia degli herpesviridae umani (HHV) comprende l'herpes simplex (HSV-1 e HSV-2), varicella zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8

Caratteristica: abilità a rimanere latenti nei neuroni gangliari (HSV, VZV) o nei linfociti B (EBV)

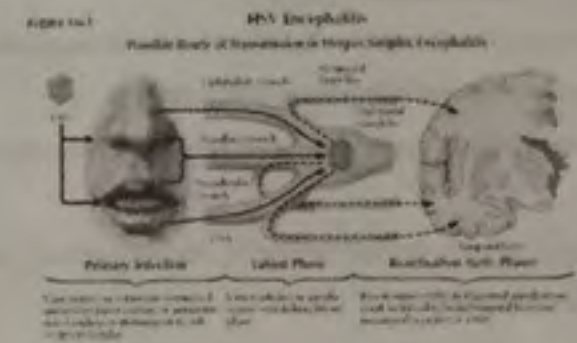
HSV-1 (herpes orale) è responsabile per la maggior parte dei casi di encefalite nell'adulto con emorragie petecchiali e necrosi simmetriche a livello dei lobi temporali mediali e frontobasali

HSV-2 (genitale) causa encefalite erpetica nel neonato ed in alcuni casi sporadici

HSV-1 e HSV-2 associati con mielite

HSV-2 è responsabile di meningite nell'adulto (ad evoluzione benigna), di solito in concomitanza con infezione genitale erpetica
I meccanismi del danno cellulare sono verosimilmente mediati dai virus e dal sistema immunitario

In 1/3 dei casi l'EE è il risultato di infezione primaria
In 2/3 è causata da una infezione ricorrente, o riattivazione di una infezione latente cerebrale

L'HV è stato ritrovato in circa il 35% di casi autoptici senza evidenza di malattia neurologica
L'infezione cerebrale avviene attraverso il trasporto del virus via V NC o il nervo olfattorio
Frequenza: 2-4 casi all'anno/milione di individui
Mortalità: 70% nei casi non trattati; 19-28% nei casi trattati; deficit neurologici moderati e severi nei sopravvissuti

L'EE è una malattia subacuta che causa segni generali e di disfunzione focale del SNC

Sintomi e segni tipici includono: febbre, cefalea, disturbi di tipo psichiatrico, disfasia, crisi epilettiche focali e generalizzate, disturbi di memoria, deficit motori focali, vomito, raramente papilledema

ASCESSI CEREBRALI

Cause: batteri, micobatteri, funghi, parassiti (protozoi, elminti)

Incidenza: 0.4-0.9 casi per 100.000 (aumentata in pazienti immunosoppressi)

Fattori predisponenti: HIV, terapie immunosoppressive, interventi neurochirurgici, traumi, mastoidite, sinusite, infezione dentaria, cause sistemiche (endocardite o batteriemia)

Batteri: 50% dei casi per continuità, 30% per disseminazione ematogena

Meccanismi patogenetici sono condizione-dipendenti

Terapia immunosoppressiva (trapianti OS, staminali): Nocardia, 90% funghi (aspergillo e candida)

HIV: TBC, Toxoplasma

Interventi neurochirurgici o traumi cranici: Staphylococcus aureus e S. epidermidis, bacilli G-

Diffusione per contiguità da foci parameningei (orecchio medio, mastoide, seni): streptococco, stafilococco, polimicrobici (anaerobi e bacilli G-)

Diffusione ematogena: malattie cardiache (endocardite e difetti congeniti), polmonari (fistole A-V), foci a distanza (cute, seni, denti): Stafilococco o polimicrobici

Stadio precoce: cerebrite con successiva infiammazione perivascolare, necrosi centrale, edema

Stadio florido: capsula attorno al centro necrotico con accumulo di fibroblasti e neovascolarizzazione

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Cefalea: più frequente
Febbre e alterato livello di coscienza: spesso assenti
Segni neurologici dipendono dalla sede e possono essere sfumati per giorni/settimane
Disturbi comportamentali in pazienti con ascessi frontali o temporali a destra
Ascessi del tronco o cervelletto: paralisi di nervi cranici, disturbi della marcia, oppure cefalea o alterata stato mentale da idrocefalo
Crisi epilettiche nel 25% dei pazienti all'esordio
Manifestazioni cliniche più evidenti con l'aumento delle dimensioni e dell'edema (spesso mascherati dalla sedazione o dalla infezione sottostante)
Pazienti con diffusione batterica ematogena presentano all'esordio segni sistemici

Diagnosi differenziale: tumori, stroke, meningite, ascessi epidurali, empiema subdurale, linfoma cerebrale primitivo in HIV

DIAGNOSI STRUMENTALE

TAC cranio con contrasto: sede, numero e localizzazione degli ascessi
RMN: differenziazione da masse tumorali e cistiche

A (TAC): ascesso parietale sinistro con centro ipodenso, anello isodenso ed area circostante ipodensa (edema)

B (RMN T1 con mdc): centro ipointenso, enhancement ad anello della parete, con zona circostante ipointensa (edema)

C: Diffusion-weighted MRI (grado di diffusione dell'acqua)

D: Apparent-diffusion-coefficient imaging

COMPLICAZIONI E OUTCOME

Rottura dell'ascesso nel sistema ventricolare esita in ventricolite (spesso con idrocefalo) con associata alta mortalità (27-85%): catetere per drenaggio esterno
Idrocefalo: frequente in negli ascessi della fossa cranica posteriore
Disturbi di coscienza: crisi o stato
Terapia corticosteroidea: edema

TARGET MOLECOLARI NEURONALI NELLE ENCEFALITI PARANEOPLASTICHE E AUTOIMMUNI

CITOPLASMATICI/NUCLEARI SINAPTICI INTRACELLULARI DI SUPERFICIE

Yo, Hu, Ma2, Ri, Tr — GAD, Anfifisina — NMDAR, AMPAR, LGI1, $GABA_B$

Lancaster, 2012

SINDROMI ASSOCIATE AD AUTOANTICORPI ANTI-PROTEINE NUCLEARI/CITOPLASMATICHE

Lancaster, 2012

SINDROMI ASSOCIATE AD AUTOANTICORPI ANTI-PROTEINE DI SUPERFICIE/SINAPTICHE

Lancaster, 2012

ENCEFALOPATIE AUTOIMMUNI

Psychiatric disorders
Antibodies to NMDAR, AMPAR, and other

Refractory seizures, status epilepticus
Antibodies to GABAaR, GABAbR, NMDAR

Atypical demyelinating syndromes
NMO, ADEM, other demyelinating disorders concurrent with anti-NMDAR encephalitis

Alteration of synaptic function (memory, behavior, cognition, psychosis)

Encephalitis of unclear etiology
Frequent presence of any type of antibody to cell surface or synaptic proteins

Choreoathetosis post-herpes simplex encephalitis (+ anti-NMDAR encephalitis)
Viral Infection

Limbic encephalitis and paraneoplastic antibodies (GABAbR, AMPAR)
Cancer

Encefalite con anticorpi anti-NMADR

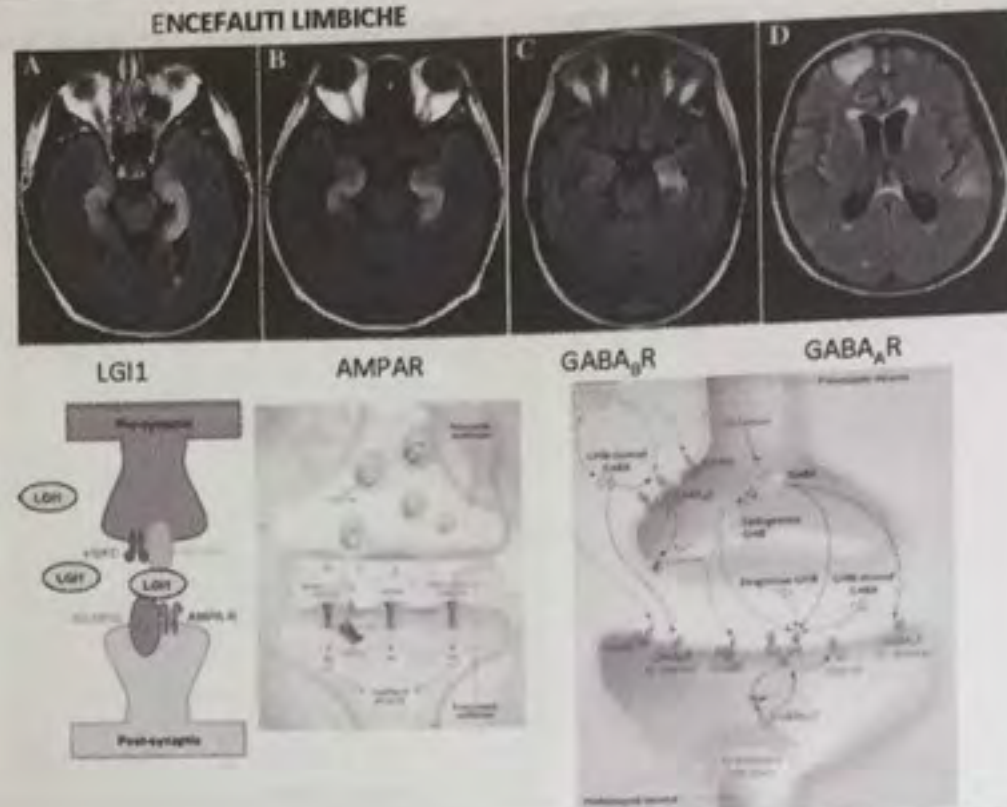
- Quadro clinico

- 90% donne giovani (<30 aa)
- **Fase prodromica**: cefalea, febbre
- **Fase psichiatrica**: ansia, depressione, agitazione, insonnia, psicosi, allucinazioni, alterazioni comportamentali, paranoia, disturbi di memoria, alterazioni del linguaggio
- **Fase con disturbi del movimento e disturbi di coscienza** (10-20 giorni): ridotto livello di coscienza, discinesie oro-facciali, corea, mioritmia, rigidità, opistotono, crisi epilettiche
- **Ipoventilazione e instabilità autonomica** che comportano il ricovero in unità intensiva

Encefalite con anticorpi anti-NMADR

- RMN: 50% anomalie FLAIR transitorie (+ippocampo)
- LCS: 90% modesta pleiocitosi (24 linf/ml), 33% ↑ proteine, 25% bande oligoclonali
- EEG: 90% alterato
- ANA, TPO nel 10%
- teratoma ovarico (9-55% dei casi)
- risponde a immunoterapia (steroidi, IVIg, plasmaferesi)
- recidive 25%

ENCEFALITI LIMBICHE

LGI1 AMPAR $GABA_BR$ $GABA_AR$

LG1

LG1 è una proteina di secrezione che regola a livello presinaptico i canali del potassio Kv1 e postsinaptico AMPAR

Anti- LG1 e Caspr2 erano assimilati tra gli anticorpi anti complesso VGKC

Ora è noto che LG1 e Caspr2 sono associati a sindromi definite, mentre gli anticorpi anti-complesso VGKC sono non sempre specifici e possono essere riscontrati anche in malattie non autoimmuni come CJD

Uno studio su LCS di 49 casi di CJD definita non mostra la presenza di anti-LG1 e Caspr2

Pre-synaptic

LGI1

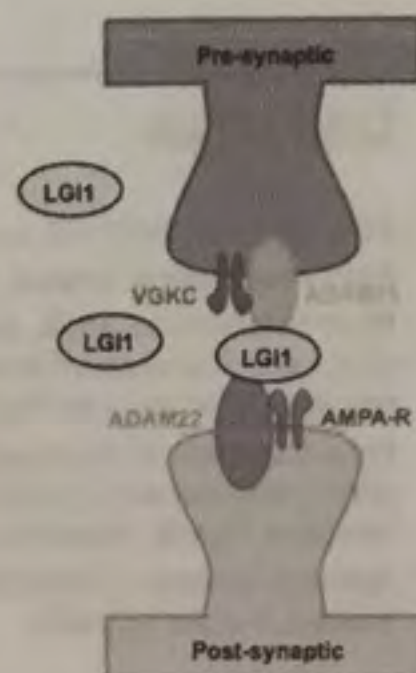
VGKC

LGI1

LGI1

ADAM22

AMPA-R

Post-synaptic

Lancaster., Neurology 2011

Encefalite limbica con anticorpi anti- LG1

- E' la seconda causa di encefalite autoimmune dopo anti-MNADR
  Colpisce più frequentemente maschi di mezza età o anziani
- Esordio con deficit di memoria breve termine, confusione, crisi epilettiche frequenti, iponatriemia nel 60% dei casi
- Crisi anticipatorie o concomitanti *facio-brachiali toniche o distoniche*
  L'individuazione precoce e il trattamento di queste crisi con immunoterapia possono prevenire l'evoluzione dell'encefalite
- Alcuni pazienti presentano disturbi comportamentali del sonno REM
- L'evoluzione subacuta del declino cognitivo pone la diagnosi differenziale con malattia di Creutzfeldt-Jakob
- Meno del 50% dei casi ha alterazioni liquorali e RMN
- <10% dei casi con LG1 è associato a tumori (timoma, ca polmonare)

Encefalite limbica con anticorpi anti-AMPAR

- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica con amnesia e confabulazioni
- In alcuni casi presentazione psichiatrica con confusione, agitazione, comportamento aggressivo
- In pazienti con sintomi psichiatrici isolati: RMN e CSF negativi con EEG alterato
- Associata a timoma, tumori polmonari e mammari
- Sintomi responsivi all'immunoterapia con ricadute frequenti e deficit cumulativi dopo ogni ricaduta
- Associata a timomi, tumori polmonari o mammari

Encefalite limbica con anticorpi anti-$GABA_BR$

- Nel 50% dei casi microcitoma polmonare (negativi per Hu) o tumori neuroendocrini
- Quadro clinico e RMN tipico di encefalite limbica
- Crisi convulsive precoci e frequenti, status epilepticus
- Prognosi migliore rispetto ad anti-Hu
- Alcuni casi con atassia cerebellare o interessamento del tronco cerebrale

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)

Criteri per la diagnosi di DEMENZA

- Sviluppo di deficit cognitivi multipli comprendenti disturbi di memoria e almeno 1 dei seguenti:

  - Afasia
  - Aprassia
  - Agnosia
  - Disturbi della funzione esecutiva

1) Deficit cognitivi sufficientemente gravi da causare alterazioni nel funzionamento lavorativo/sociale

2) Documentare declino da un livello precedente più alto

3) Escludere che i deficit occorrano nel corso di delirio

e almeno 1

ento

FUNZIONE ESECUTIVA

Le risorse esecutive comprendono processi coinvolti nel **controllo dei processi cognitivi e del comportamento**

Esempi: **iniziare** un comportamento finalizzato, **pianificazione** sequenziale di compiti complessi, esecuzione di più compiti simultaneamente (“**multitasking**”), spostare l’ attenzione su cose o eventi salienti, prendere decisioni strategiche, estrarre un particolare di una scena, mantenere un’ attività/comportamento nonostante distrazioni o interferenza, **terminare l’ attività** al tempo opportuno

Soggetti con disfunzione esecutiva presentano difficoltà a fare shopping, cucinare, lavorare
Difficoltà a cambiare comportamenti o spostare il pensiero
Alterato giudizio e “problem solving” per incapacità di scegliere tra opzioni multiple e prevederne le conseguenze

Racconto e conversazione scarsamente organizzati

Mancata comprensione di scherzi o giochi di parole per **limitazione del pensiero astratto**

“Smemoratezza” da inattenzione, perseverazione, scarso richiamo di informazioni

FE: (1) **memoria di lavoro** (2) **pianificazione e organizzazione** (3) **controllo inibitorio**

CLASSIFICAZIONE DELLE DEMENZE

1a. Demenze primarie
- Malattia di Alzheimer
- Demenza Frontotemporale
- Malattia a corpi Lewy

1b. Demenza associata a parkinsonismo
- M Parkinson
- Corea di Huntington
- PSP
- MSA
- Degenerazione corticobasale

2 Demenza vascolare
- Infarti Multipli
- Stato lacunare
- M Binswanger
- Infarti di confine
- Aneurismi e malformazioni A-V
- Anossia ed ipossia

3. Demenze da malattie da prioni
- M Creutzfeldt-Jacob
- Kuru

4. Demenze da disturbi endocrino metabolici
- Patologie endocrine (tiroide, ipofisi)
- Malattie epatiche
- Uremia, demenza dialitica
- Malattia di Wilson

5. Demenza da idrocefalo normoteso

6. Demenza da malattie carenziali
- Sindrome di Korsakoff
- Pellagra
- Deficit di Vit.B12 e di folati

7. Demenza da encefalopatie tossiche e da farmaci

8. Demenza da malattie cerebrali di varia genesi
- Tumori cerebrali
- Traumi cranici
- Infezioni
- Sindromi paraneoplastiche

9. Demenza da encefaliti, meningiti, mal.autoimmuni
- Neurosifilide, AIDS, etc

10. Demenza da altre malattie
- Sclerosi Multipla, M. di Whipple

Valutazione tradizionale delle componenti di DEMENZA

Manifestationi iniziali

A. Alterazioni della memoria (ripetere le cose, dimenticare quanto sentito/letto, oggetti nel posto sbagliato)
B. Scarso potere decisionale, di giudizio o "problem solving"; diminuite capacità organizzative
C. Difficoltà ad apprendere nuovi compiti o effettuare compiti di routine
D. Problemi di gestione finanziaria (bilancio, mancati pagamenti)
E. Difficultà di espressione ("word finding") o di participare a conversazione
F. Perdersi in posti familiari, dimenticare percorsi noti alla guida
G. Cambiamenti di personalità (apatia, disinibizione), umore, o comportamento

Fattori temporali

Esordio (acuto, subacuto, insidioso) e decorso (stabile, progressivo, fluttuante, miglioramento)

Fattori individuali

Background culturale, livello educativo, sociale, lavorativo, contingenze sociali, finanziarie, occupazionali
Caratteristiche antecedenti della personalità

Fattori ereditari

Fattori di rischio familiari (stroke, ipertensione, diabete mellito)
Genetica: storia familiare suggestiva di ereditarietà autosomica dominante o casi multipli suggestivi di condizioni non mutazionali (e.g., apolipoprotein E4–associated Alzheimer disease)

Condizioni mediche/neurologiche

Patologie mediche internistiche (ipotiroidismo, ipertensione, diabete mellito, cardiopatie)
Malattie neurologiche (cerebrovascolari, crisi epilettiche, traumi)
Disturbi motori (tremore, difficoltà della marcia, parola, deglutizione, atassia)
Disordini del sonno (apnea notturna, insonnia, disordini del movimento)

ultipli
ner disease)
atie)

YOUNG-ONSET DEMENTIA (YOD)

... progressive cognitive and/or behavioral decline between the ages of 17-45 years ...

EARLY-ONSET DEMENTIA (EOD)

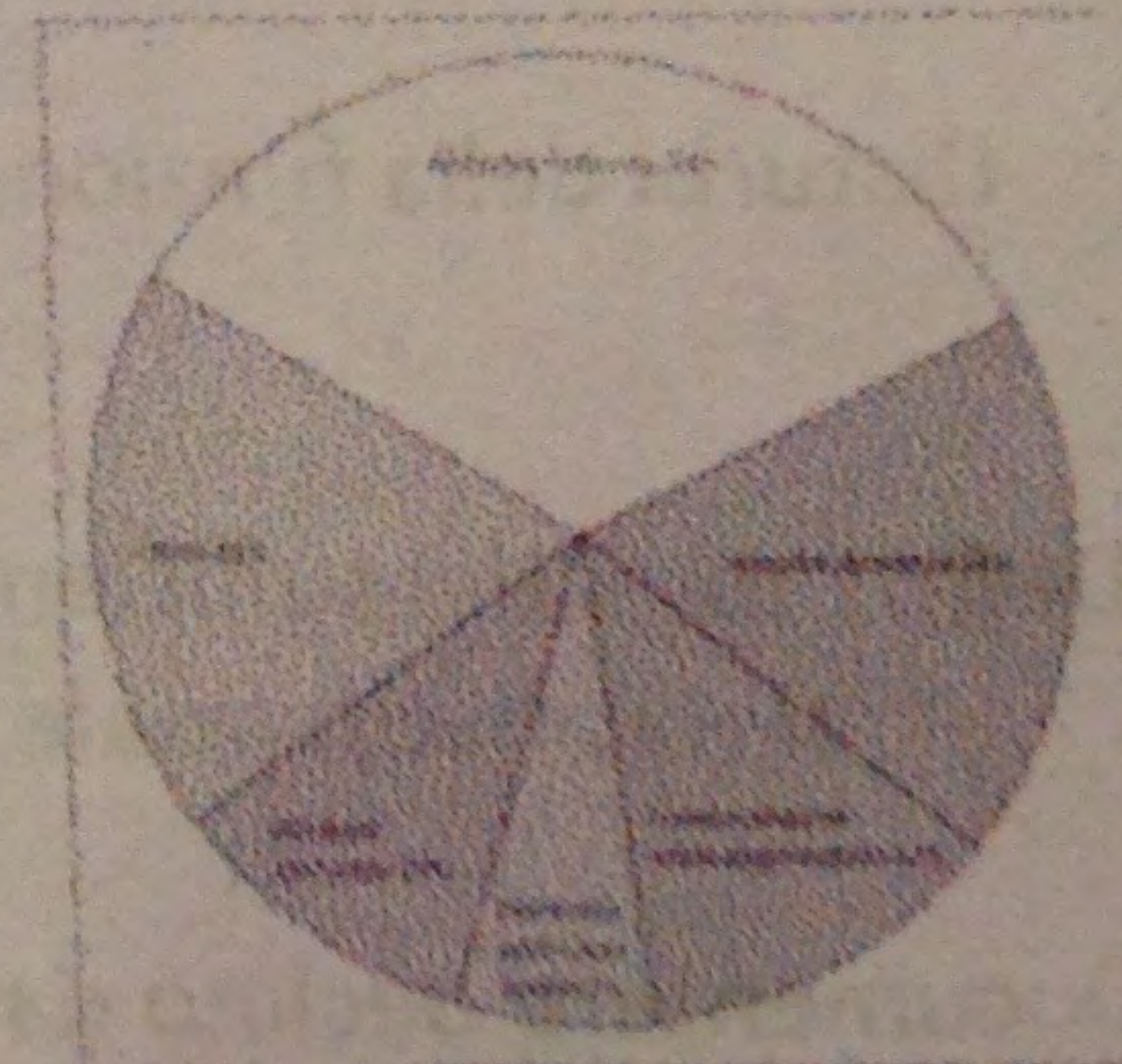
... dementia occurring before the age of 65 ...

LATE-ONSET DEMENTIA (LOD)

... dementia occurring after the age of 65 ...

DEMENTIA IN THE OLDEST-OLD – aged 90 and older -

The Prevalence of Dementia

Age Group	International Prevalence Rate
60 – 64	1.3 %
65 – 69	2.2 %
70 – 74	3.8 %
75 – 79	6.5 %
80 – 84	11.6 %
85 – 89	20.1%
90 +	41.5%

RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIA (RPD)

- onset to death in less than 4 years (Josephs KA, 2010)
- develop subacutely over weeks to months, or rarely acutely over days (Gerschwind MD, 2008)
- overt cognitive impairment within months (Papageorgiou SG, 2009)
- progression to severe dementia or death within 18 months of clinical onset (Kelley BJ, 2009)

Neurodegenerazione → morte cellulare: apoptosi o autofagia
→ stress ossidativo
→ accumulo di proteine intracellulari (**inclusion bodies**)
extracellulari (**aggregati**)

Prion disease
Location: diffuse cortical
Macro: cerebral atrophy
Micro: spongiosis, PrP deposits

FTD
Location: frontotemporal
Macro: cerebral atrophy
Micro: tau deposits, Pick bodies

AD
Location: temporoparietal
Macro: cerebral atrophy
Micro: Aβ plaques, tangles

LBD
Location: frontotemporal
Macro: cerebral atrophy
Micro: Lewy bodies

PD
Location: midbrain
Macro: pallor of substantia nigra
Micro: Lewy bodies

HD
Location: basal ganglia
Macro: neostriatal atrophy
Micro: neuronal loss and astrocytosis

ALS
Location: motor cortex, brainstem, spinal cord
Macro: atrophy of motor neurons and muscles
Micro: inclusions (Bunina bodies, Lewy body-like)

Mild cognitive impairment (MCI): state of cognitive function intermediate between changes occurring in aging and those fulfilling the criteria for dementia

Cognitive complaint

Not normal for age
Not demented
Cognitive decline
Essentially normal functional activities

MCI

Memory impaired?

Yes — Amnestic MCI

No — Nonamnestic MCI

Memory impairment only?

Yes — Amnestic MCI single domain

No — Amnestic MCI multiple domain

Single nonmemory cognitive domain impaired?

Yes — Nonamnestic MCI single domain

No — Nonamnestic MCI multiple domain

Memory

Executive function

Attention

Language

Visuospatial skills

Petersen, R. C. et al. Arch Neurol 2009

termediate

for dementia

ve function

on

e

tial skills

Presumed outcome of the subtypes of MCI
Stabile regressione progressione

Clinical Classification		Pathogenesis: Degenerative	Vascular	Psychiatric	Medical Conditions
Amnestic MCI	Single domain	AD		Depr	
	Multiple domain	AD	VaD	Depr	
Nonamnestic MCI	Single domain	FTD			
	Multiple domain	DLB	VaD		

Petersen, R. C. et al. Arch Neurol 2009

Demenze prevalenza: 5% 71-79   34% sopra 90

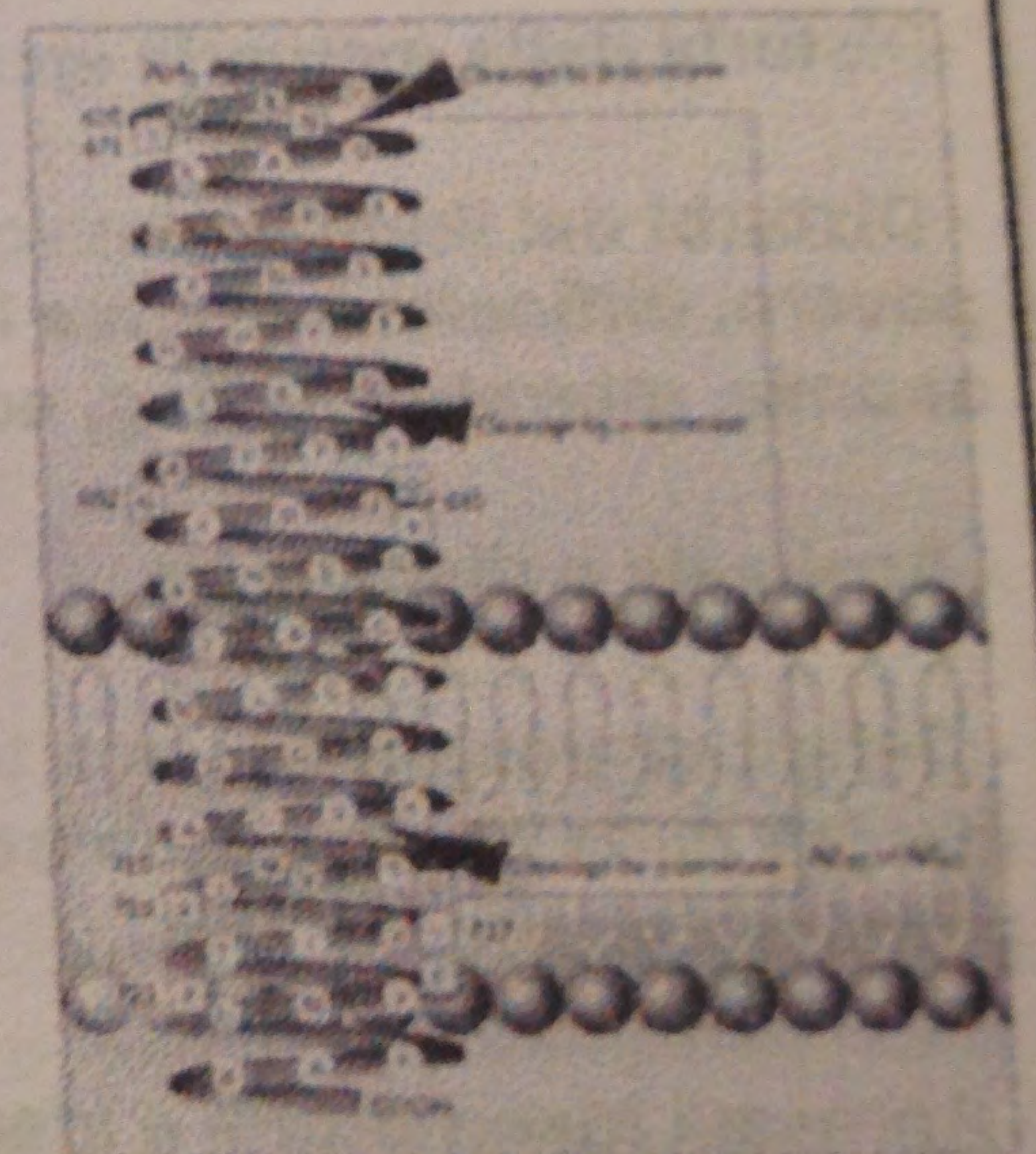
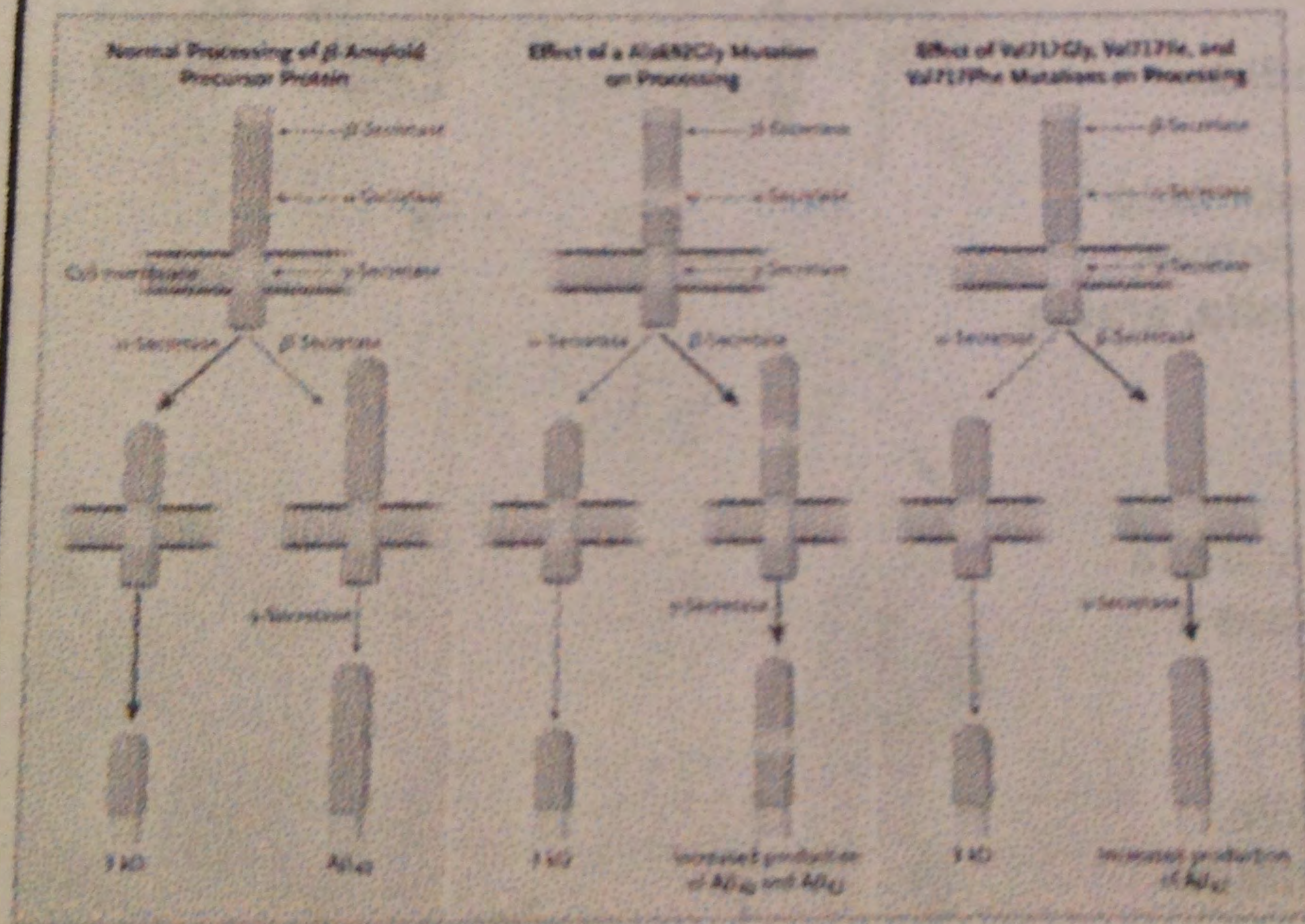
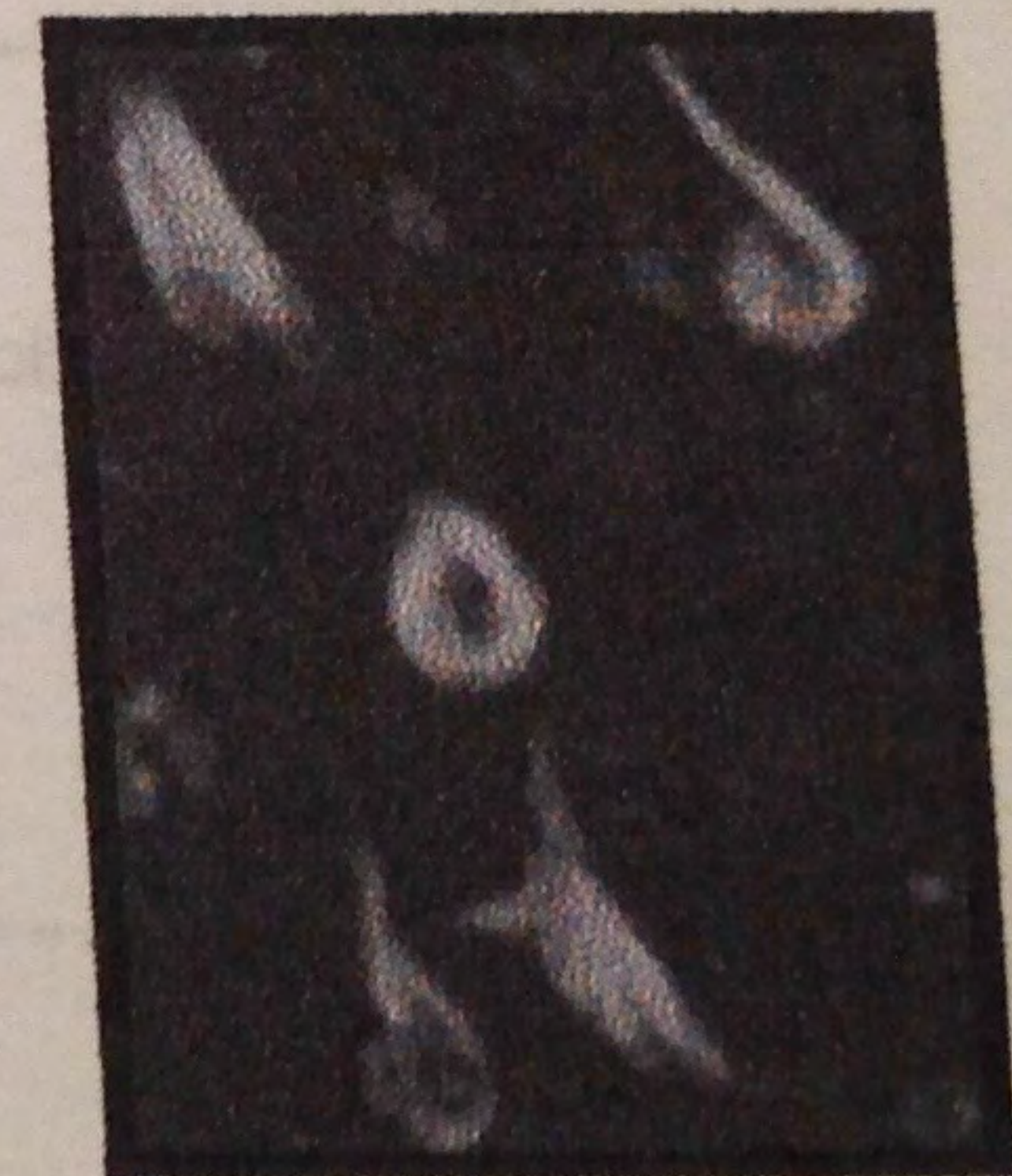
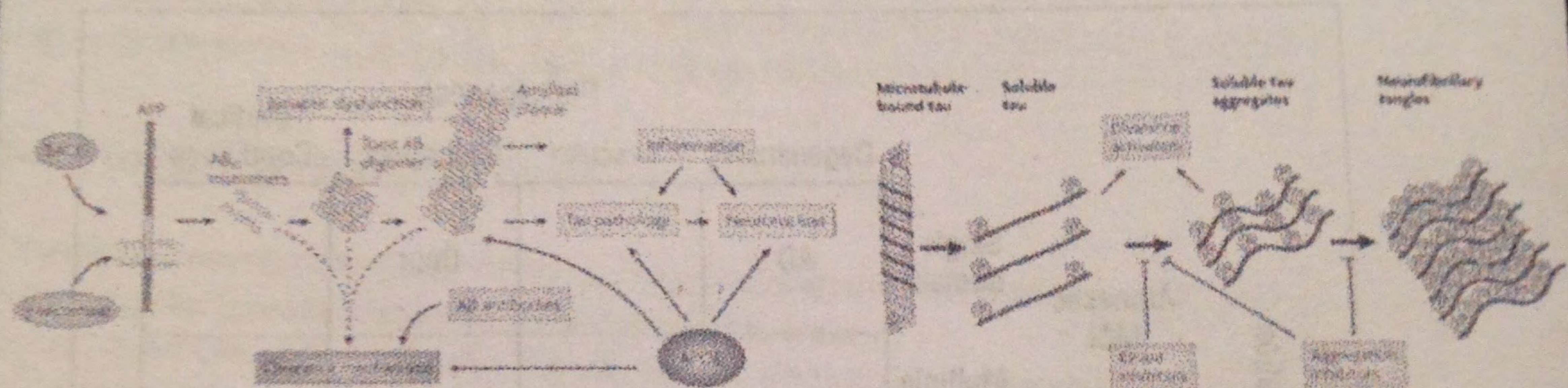
MALATTIA DI ALZHEIMER SPORADICA

Incidenza di 125 casi/100.000/anno nella popolazione > 60 anni

Prevalenza: 300/100.000 nella fascia tra 60-69 anni

3200 tra 70-79 anni

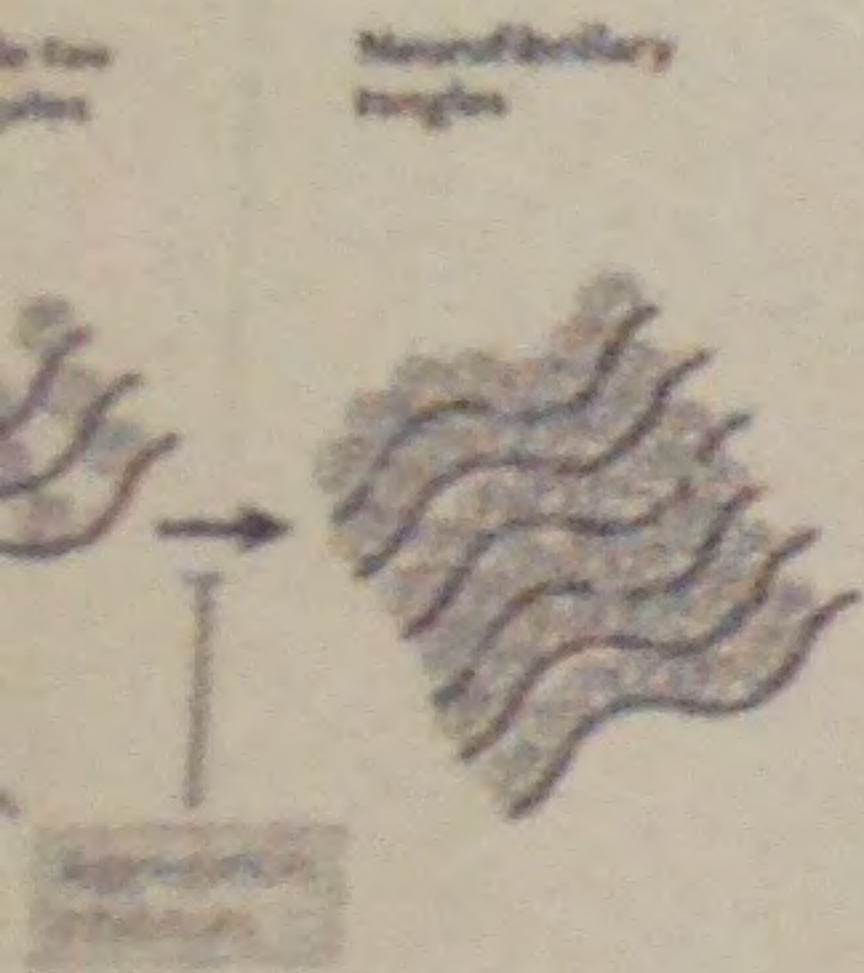
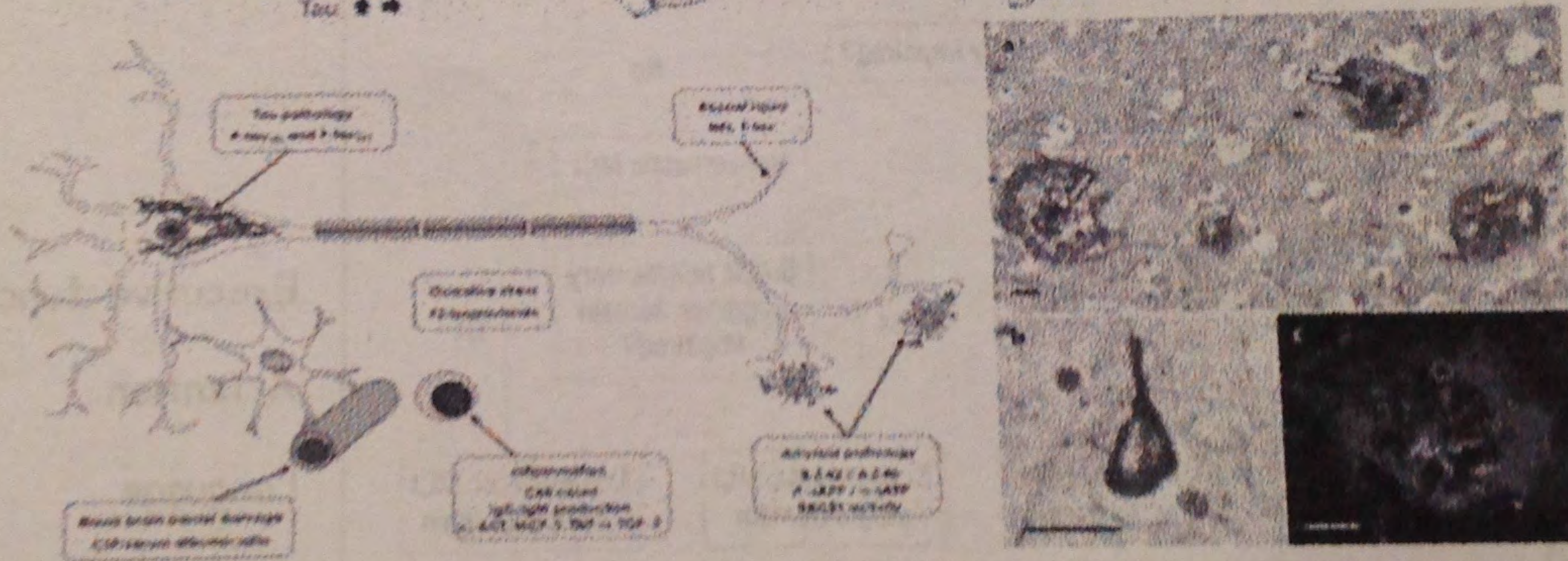
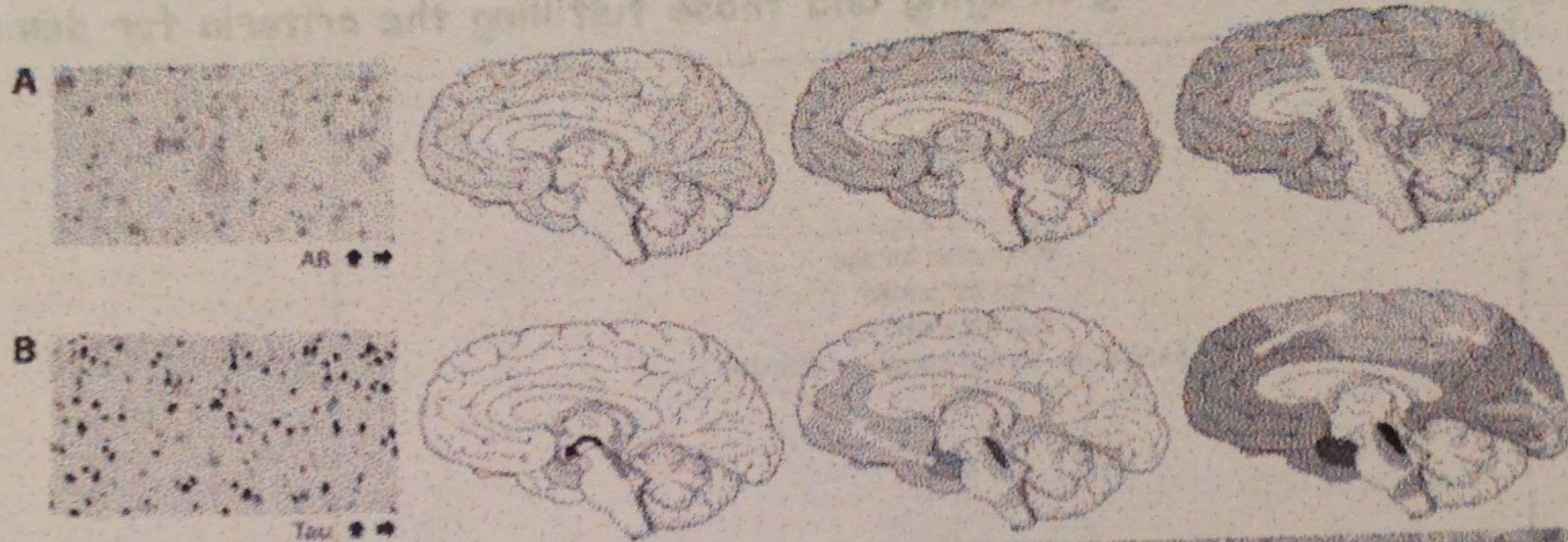
10.800 oltre gli 80 anni

Metabolismo della "β-Amyloid Precursor Protein" (726 AA) ed effetti di mutazioni associate a FAD con aumentata produzione del peptide tossico Aβ42 (671-713) e riduzione di "wild-type" Aβ40 (671-711)

Molecular pathways to Alzheimer's disease

Pathogenic protein seeding in Alzheimer's disease

A

Aβ

B

Tau

AD: CARATTERISTICHE CLINICHE

- Esordio insidioso con

a) confusione dopo episodio febbrile, trauma cranico lieve, intervento chirurgico

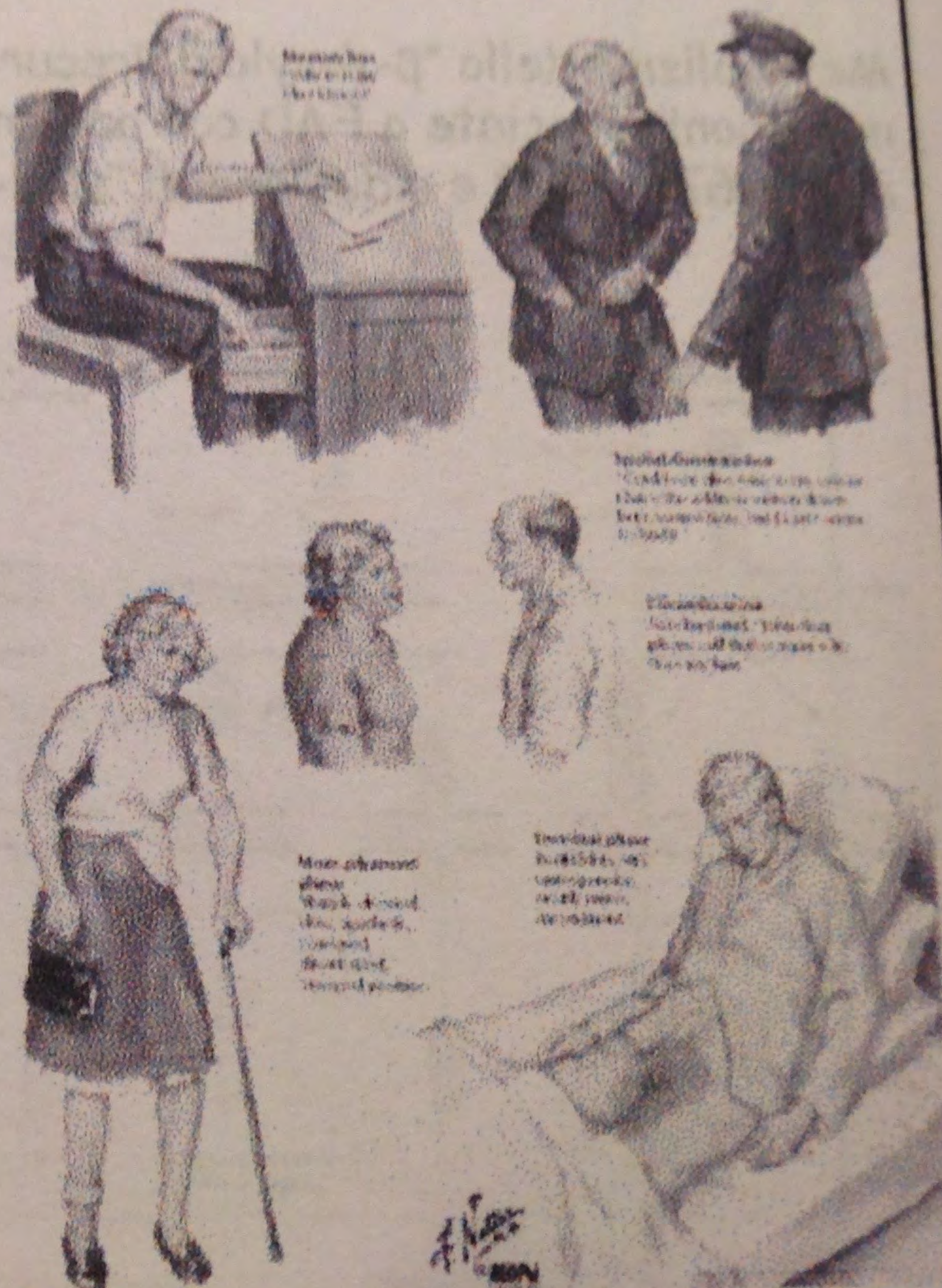
b) sintomi somatici non definiti, "nebbia mentale", instabilità

- Disturbi della memoria episodica

- Disturbi del linguaggio: vocabolario povero, difficoltà a trovare le parole, anomie, alterato spelling, ecolalia, afasia

- Acalculia o discalculia

- Deficit visuospaziali: non trovare la manica della giacca, non trovare il percorso giusto

- Aprassia ideomotoria e ideativa: incapacità ad usare oggetti comuni (rasoio, chiave per aprire la porta, posate)

STADI TARDIVI

- disturbi sfinterici
- mutismo e acinesia
- funzioni corticospinali, sensitive, acuità visiva vengono mantenute
- ROT normali con plantari in flessione
- Occasionalmente: convulsioni, scosse miocloniche, movimenti coreoatetosici

Classic Alzheimer's Disease and Rapidly Progressive AD

Table 5. Comparison of Classic Alzheimer Disease (AD) and Rapidly Progressive AD

Variable	Rapidly Progressive AD	Classic AD
Survival	Few (2-3 y)	8-10 y
Age at onset	Unclear, approximately age 73 y in the study by Schmidt et al[4]	Approximately age 65 y (<65 y is early onset, ≥65 y is late onset)
Rate of cognitive decline	>6 MMSE points per year (ie, fast)	Approximately 3-6 MMSE points per year (ie, slow)
Focal neurologic signs	Occurring in early stages, multiple (especially extrapyramidal signs)	Occurring in late stages
CSF biomarkers	Very high total tau and ptau levels, very low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein sometimes present (exact values unclear)	High total tau and ptau levels, low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein usually absent
APOE ε4 genotype	Controversial: see Table 4 for its influence on decline; sometimes absent in rapid cases[4]	Established as a risk factor

Abbreviations: Aβ1-42, β-amyloid 1-42; CSF, cerebrospinal fluid; MMSE, Mini-Mental State Examination; ptau, phosphorylated tau.

Schmidt, C. et al. Arch Neurol 2011

AD

Deficit di memoria

AD è associata a deficit di memoria episodica (archivio dell'esperienza personale in un determinato contesto spaziale e temporale) che non deve essere mantenuta attiva per il richiamo

Nella AD viene interessata la memoria episodica per gli eventi recenti (testata mediante "richiamo tardivo", o ricordo di materiale dopo 30"-minuti dalla somministrazione, durante i quali il soggetto viene distratto per evitare ripetizione attiva)
Altri test: orientamento (data e posto) e eventi in corso

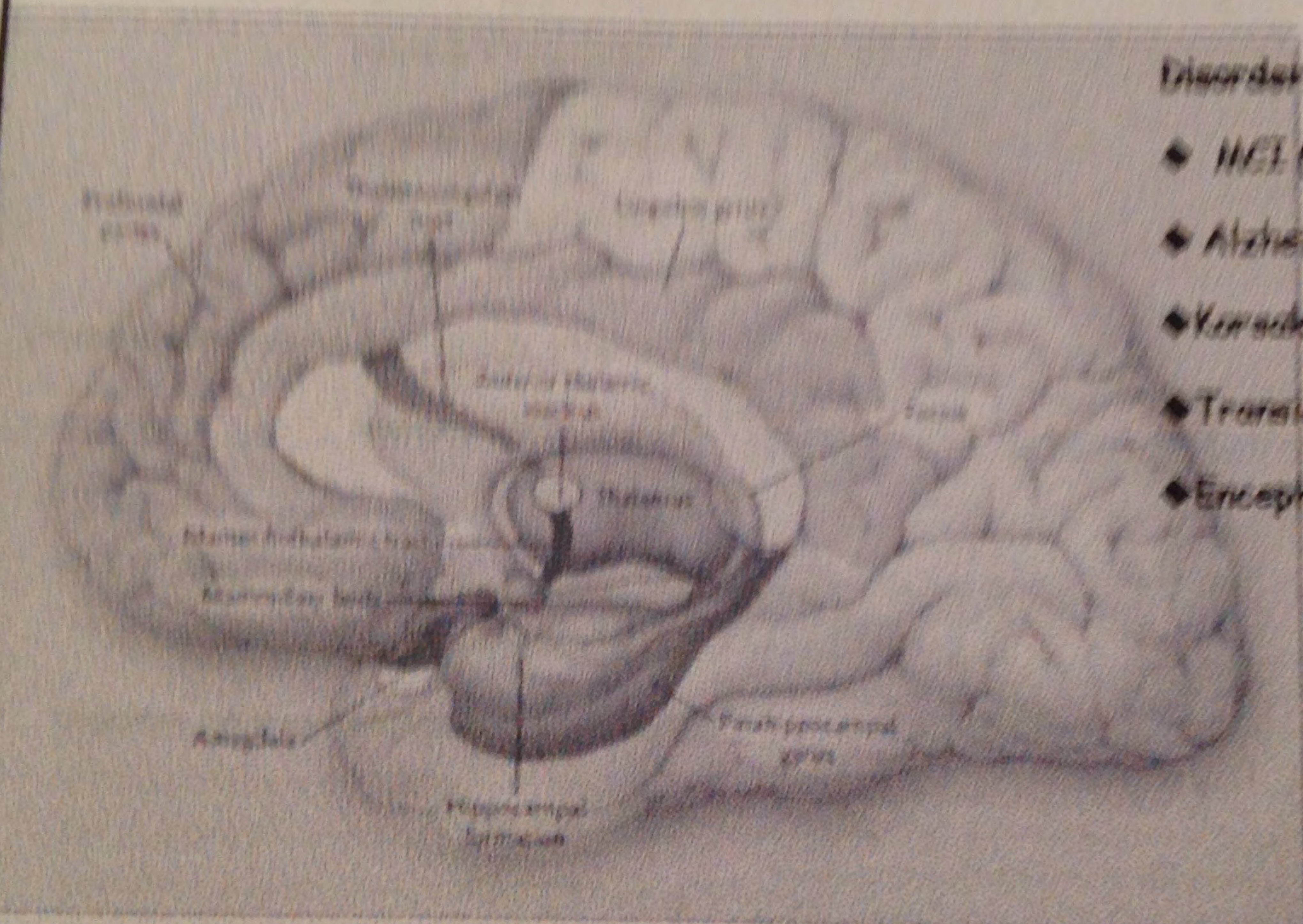
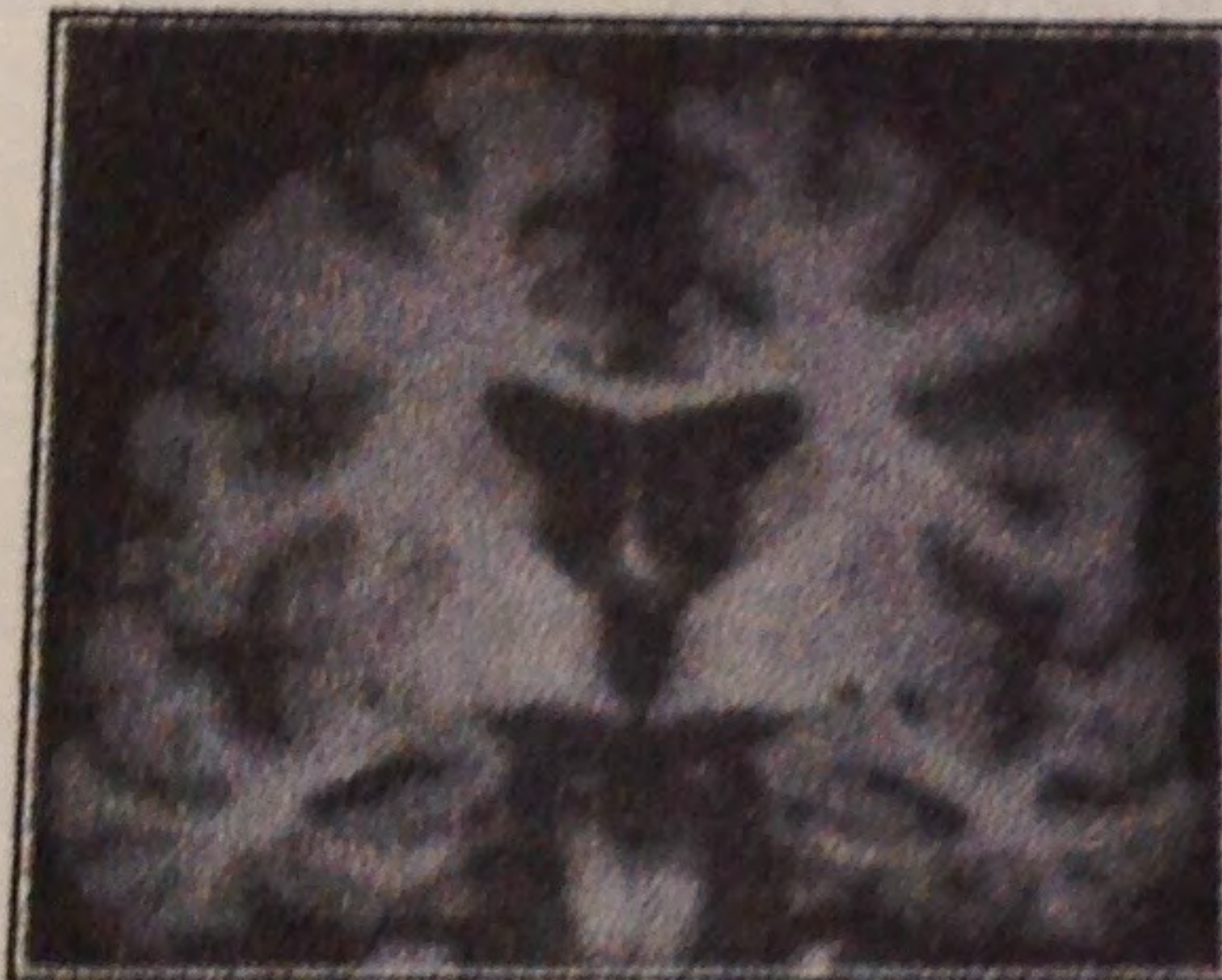
Deficit di ME sono accertati in presenza di preservata attenzione e concentrazione

Durante il decorso della AD la ME distante (prima dell'esordio di malattia) tende ad essere risparmiata (meno dipendente dalla funzione ippocampale)

Memoria di lavoro: sistema di storaggio a capacità limitata con rappresentazione interna tenuta attiva (on line) formata da 2 sistemi:

1) Mantenimento dell'informazione (corteccia prefrontale)
2) Sistema esecutivo per il coordinamento dellla processazione dell'informazione e manipolazione (corteccia prefrontale dorsolaterale)

Memory systems

Memory System	Major Anatomical Structures Involved	Length of Storage of Memory	Type of Awareness	Examples
Episodic memory	Medial temporal lobes, anterior thalamic nucleus, mammillary body, fornix, prefrontal cortex	Minutes to years	Explicit, declarative	Remembering a short story, what you had for dinner last night, and what you did on your last birthday
Semantic memory	Inferolateral temporal lobes	Minutes to years	Explicit, declarative	Knowing who was the first president of the United States, the color of a lion, and how a fork differs from a comb
Procedural memory	Basal ganglia, cerebellum, supplementary motor area	Minutes to years	Explicit or implicit, nondeclarative	Driving a car with a standard transmission (explicit) and learning the sequence of numbers on a touch-tone phone without trying (implicit)
Working memory	Phonologic: prefrontal cortex, Broca's area, Wernicke's area Spatial: prefrontal cortex, visual-association areas	Seconds to minutes; information actively rehearsed or manipulated	Explicit, declarative	Phonologic: keeping a phone number "in your head" before dialing Spatial: mentally following a route or rotating an object in your mind

A 75-year-old man had decline in his memory over about 1 year. Per his wife, this was manifested by his repeating questions and forgetting their daily plans. His ability to perform instrumental activities of daily living, such as driving or handling the finances was normal, but he had greater difficulty with remembering details of shows that they had watched together. He admitted that his memory was poorer. On examination, he showed very poor verbal and visual memory, and limited knowledge of current events despite avidly watching the news. Although he recalled 6/10 words on the third immediate recall trial of a verbal memory task, his delayed recall was 0/10. His retention of a story was very poor. Nonetheless, he performed in the normal range on tests of language, executive functioning, attention, and visuospatial ability. He was given a diagnosis of amnestic MCI.

FMRI coronal T1-weighted image. Note the relatively disproportionate atrophy of the bilateral hippocampi consistent with the temporolimbic memory impairment of this patient.

This patient has an impairment of episodic memory. A relatively isolated impairment of episodic memory is a common feature of early AD given the early neuropathology in the MTLs with this condition. This patient has a high likelihood of progressing from amnestic mild cognitive impairment to clinical AD.

Memoria semantica

Conoscenza personale di fatti sul mondo non associata ad un contesto spaziotemporale dell' evento appreso

Nell' AD anche la memoria semantica viene interessata precocemente (test di fluenza di categoria; es. nominare più item possibili di una data categoria, come animali o vegetali)

Memoria procedurale (acquisizione implicita di task e azioni) è preservata nella AD

Supplementary motor area
Basal ganglia (putamen)
Prefrontal cortex
Inferolateral temporal lobe
Cerebellum
Semantic memory
Procedural memory
Working memory

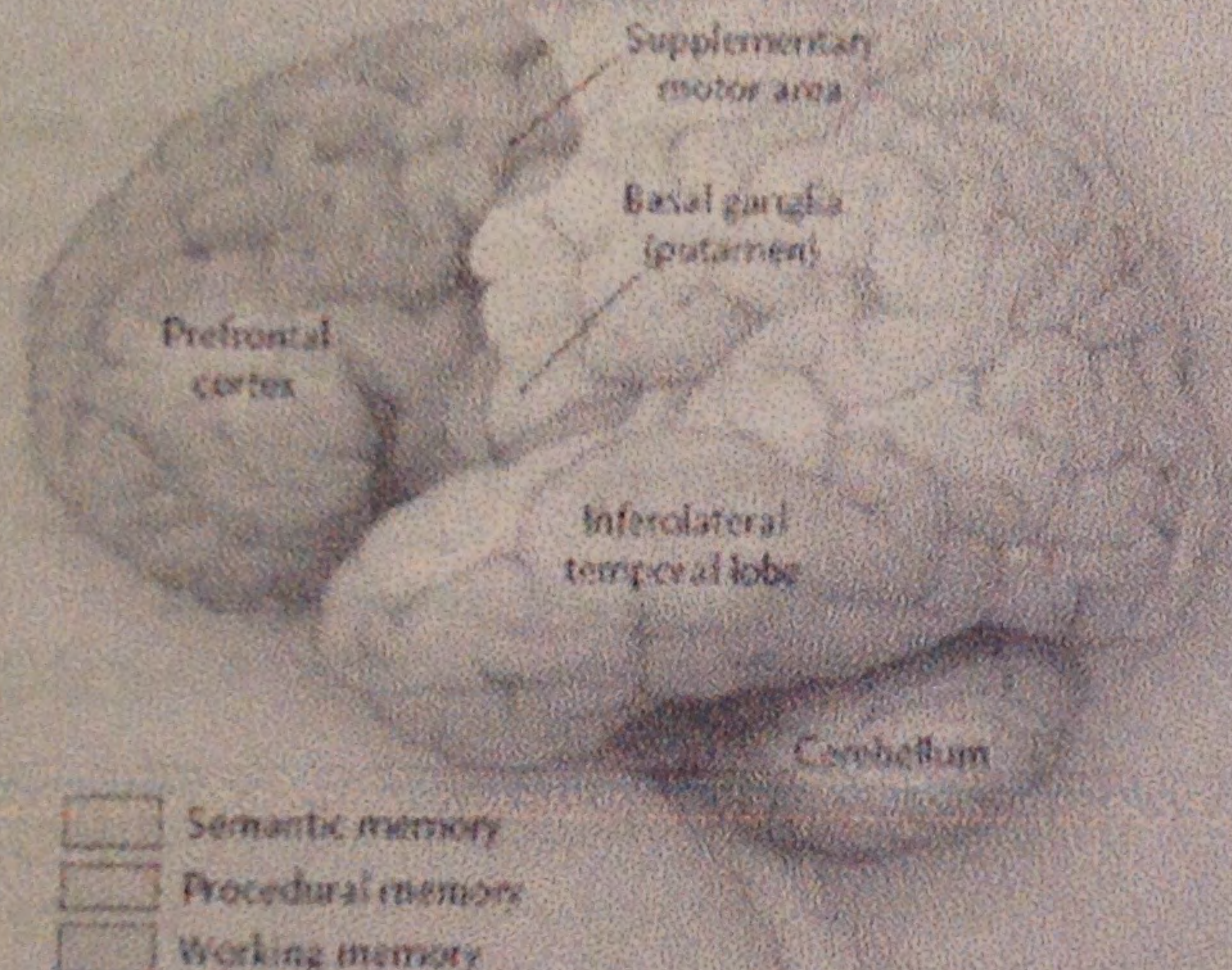



Figure 2. **Semantic, Procedural, and Working Memories.**
The inferolateral temporal lobes are important in the naming and categorization tasks by which semantic memory is typically assessed. However, in the broadest sense, semantic memory may reside in multiple and diverse cortical areas that are related to various types of knowledge. The basal ganglia, cerebellum, and supplementary motor area are critical for procedural memory. The prefrontal cortex is active in virtually all working memory tasks. Other cortical and subcortical brain regions will also be active, depending on the type and complexity of the working memory task.

Disorders disrupting semantic memory

- Alzheimer's disease
- Semantic dementia
- Encephalitis

Disorders disrupting procedural memory

- Parkinson's disease
- PSP
- Depression

Disorders disrupting working memory

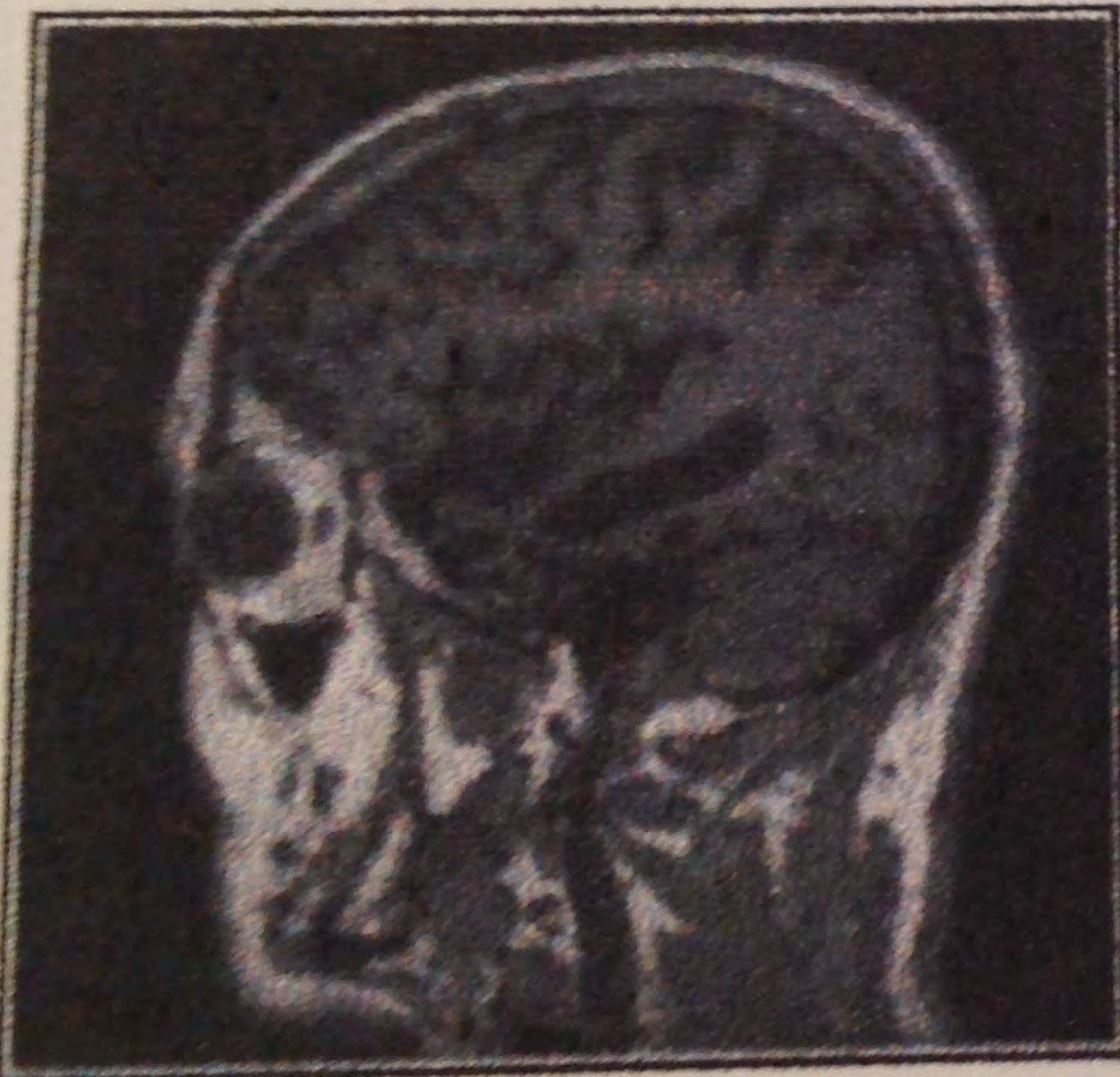
- Normal aging
- bvFTD
- Alzheimer's disease (frontal variant)
- Dementia with Lewy bodies

: memory

l memory

mory

iant)

A 73-year-old man had several years of cognitive decline with difficulty naming and even recognizing a variety of items that used to be familiar to him. He saw a cement truck and commented that he had never seen such an unusual truck before. He described marked difficulty in being able to name or even recognize close friends. He had minimal functional decline and scored 24/30 on the MMSE. His day-to-day memory was unchanged. He spoke fluently on examination and had comprehension of simple words. He had marked naming impairment on the Boston Naming Test (14/30 correct), and he could name only three vegetables in 1 minute. He performed well on tests of executive function, attention, and visuospatial memory. This patient was felt to have the early stages of semantic variant of PPA

MRI sagittal T1-weighted image. Note the severe temporal lobe atrophy, which includes anterior, inferior, and lateral regions, relative to the rest of the brain.

This patient had a relatively selective deficit of semantic memory, but essentially spared episodic memory function. This case further illustrates the dissociation of these two memory systems.

Afasia

Disturbi della fluenza verbale e del "word finding": caratteristica precoce della AD

Denominazione in categorie semantiche è più compromessa rispetto a categorie ortografiche (parole che cominciano con una determinata lettera) – danno della memoria semantica

Pazienti con AD producono più parole di categorie ortografiche (compito di fluenza fonemica) rispetto a categorie (compito di fluenza semantica) - Nella depressione avviene l'opposto

Aprassia

Solitamente dopo i disturbi di memoria e del linguaggio

Alterazioni visuospaziali

Deficit percettivi precoci

Disfunzione esecutiva

Spesso presente nelle fasi che precedono la demenza

ografiche
ica
nemica)
osto

SHORT TEST OF MENTAL STATUS (STMS)

Subtest	Ideal Score
Orientation Name, address, current location (building), city, state, date (day), month, year	8
Attention Digit span (present 1/sec; record longest correct span) 2-9-6-8-3, 5-7-1-9-4-6, 2-1-5-9-3-6-2	7
Immediate Recall Four unrelated words (apple, Mr. Johnson, charity, tunnel) Number of trials needed to learn all four:	4
Calculation (5x13, 65-7, 58÷2, 29×11)	4
Abstraction Similarities: (orange-banana, dog-horse, table-bookcase)	3
Construction and Copying (draw a clock face showing 11:15 copy a cube)	4
Information (President, first President, define an island, number of weeks per year)	4
Recall (The four words: apple, Mr. Johnson, charity, tunnel)	4
Total Score*	38 Total

*Total Score = raw score − (number of trials on learning task − 1).

Normal: 34 to 38 range

MCI: 29 to 33

Dementia: below 29

Figure 2. Coronal MRI Scans from Patients with Normal Cognition, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease.

The arrows depict the hippocampal formations and the progressive atrophy characterizing the progression from normal cognition (Panel A) to mild cognitive impairment (Panel B) to Alzheimer's disease (Panel C).

The most extensively studied means of predicting progression of mild cognitive impairment to dementia is structural MRI

Among persons with amnestic MCI, those with volumetric measurements of the hippocampus at or below the 25th percentile for age and sex had a risk of progression to dementia over a 2-year period that was two to three times as the risk among persons whose hippocampal measurements were at or above the 75th percentile.

Sintomi neuropsichiatrici

Quasi tutti pazienti con AD presentano alterazioni dell' **umore** (depressione, euforia), dello **stato vegetativo** (alimentazione, sonno), **percettive** (allucinazioni), o del **pensiero** (deliri)

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPIQ): esame di screening clinico importante anche per la DD e la terapia
Negli stadi moderati o avanzati di AD i pazienti possono presentare irritabilità e agitazione (esplosioni violente verbali e fisiche) con esacerbazione al tramonto (sundowning), allucinazioni, deliri paranoidei

Apatia è presente nel 42% con forma lieve, 80% con forma moderata, e 92% con forma avanzata di AD: perdita di interesse in attività precedentemente preferite (e.g., hobbies, impegni sociali), indifferenza, ridotta spontaneità e comportamento emotivo, e ridotta motivazione (disfunzione del circuito frontosubcorticale-cingolato anteriore) in assenza di segni vegetativi (DD con la depressione primaria)

Depressione minore: 10% con forma lieve, 40-60% con forma moderata e >60% con forma severa di AD

Ansia: in fase precoce è una manifestazione di consapevolezza di malattia
In fase moderata ansia da abbandono o di essere lasciati soli

euforia),
el

mportante

on forma
hobbies,
idotta
ssenza

% con

Agitazione e irritabilità spesso co-occorrono

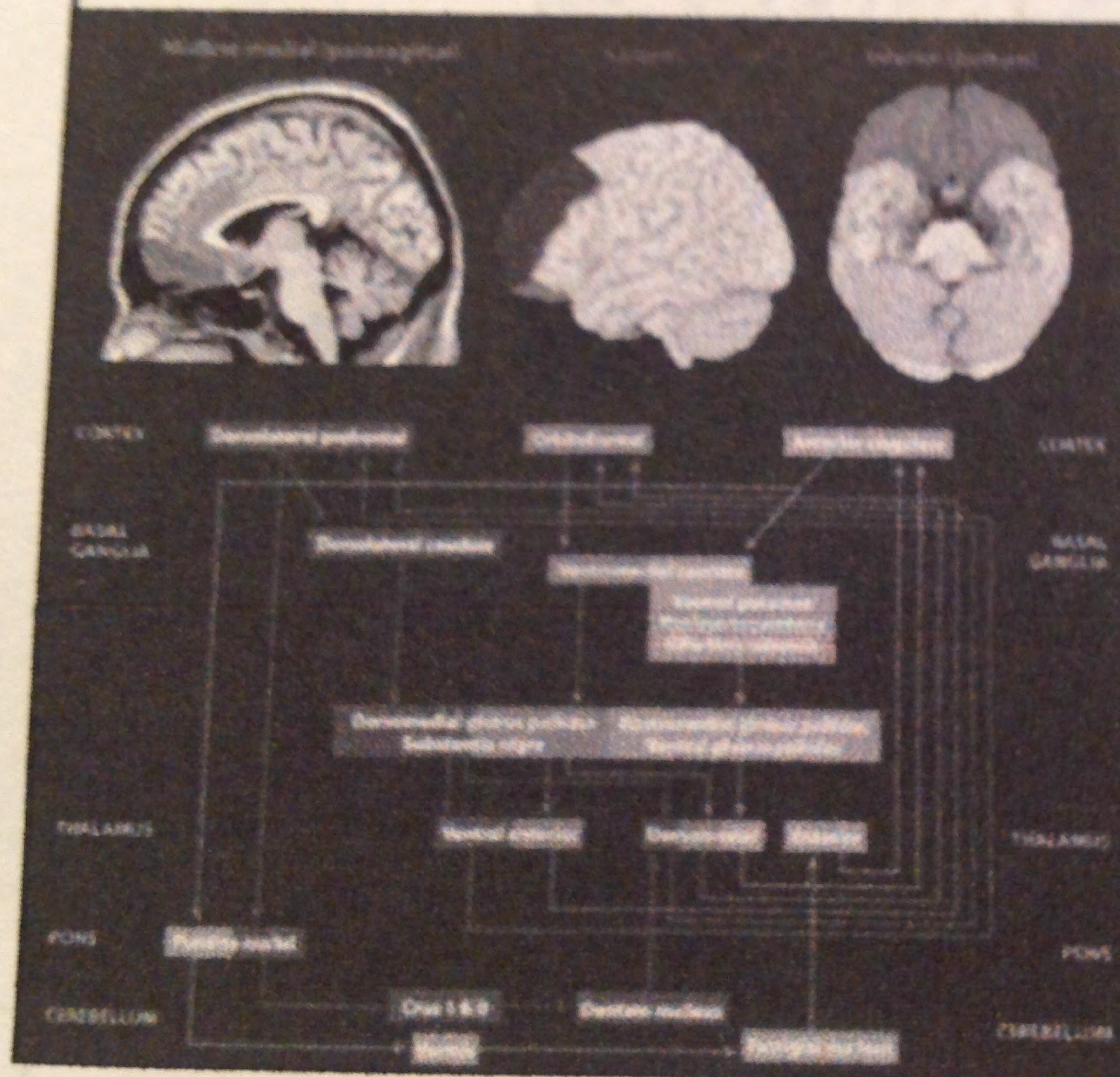
Agitazione: comportamenti distruttivi, aggressivi, di resistenza

Risentimento e irritabilità: secondari all' incapacità di effettuare compiti eseguiti in precedenza, o alla sensazione di essere maltrattati ignorati

Disturbi psicotici: allucinazioni, deliri, o misidentificazioni deliranti

Le allucinazioni sono prevalentemente visive

Deliri di infedeltà, di essere derubati e paranoidei sono le forme più frequenti e si presentano nel 35-50% dei pazienti

Circuiti cortico-subcorticali delle funzioni neurocomportamentali

Circuito della **corteccia prefrontale dorsolaterale** (rosa): funzione esecutiva (organizzazione, pianificazione, attenzione)

Circuito della **corteccia orbitofrontale** (blue): controllo sociale appropriato, controllo degli impulsi, l' empatia (capacità di comprendere in modo immediato i pensieri e gli stati d'animo di un'altra persona)

Circuito della **corteccia cingolata anteriore** (verde): motivazione (equilibrio tra area supplementare motoria inibitoria e attività intrinseca che supporta il risveglio e la vigilanza)

AGGRESSIVITA'

Comportamenti fisici o verbali aggressivi, irritabilità, disinibizione

Aggressività fisica: picchiare, mordere, sputare, lanciare oggetti

Aggressività verbale: imprecare, bestemmiare e altre forme di abuso verbale

Irritabilità: disputa, tenere il broncio, malumore

Disinibizione: eccessiva familiarità, commenti inappropriati, violazione di norme interpersonali, masturbazione compulsiva, esposizione dei genitali, molestie

SPECT-PET: ipometabolismo dei lobi frontali e temporali

AD: NFT nella corteccia orbitofrontale e corteccia cingolata anteriore

DEPRESSIONE

Alta prevalenza nelle demenze – CBD 70%

Quadri simili alla depressione senile (differenti dalla depressione giovanile)

Anedonia, difficoltà ad iniziare e sostenere attività, diminuita fiducia e autostima con scarsa prevalenza di senso di colpa, suicidalità e sadness

Depressione nell'anziano e nelle demenze: meno intensa delle forme giovanili e transitoria

Criteri specifici per la depressione in AD versus la depressione maggiore: meno sintomi richiesti e inclusione di irritabilità, ritiro, isolamento sociale, diminuito piacere di contatto sociale

Stretta correlazione tra depressione e ansia nel paziente con demenza: apprensione, paure

PET in AD-depressione: ipometabolismo frontale e cingolato anteriore (come nella depressione primaria e secondaria)

STECT/PET in AD e FTD: regioni parietali e temporale destra

Studi patologici: alterazioni neuroni aminergici SN e DRN

a con

e

o sintomi
i contatto

sione,

ella

APATIA

Disturbo comportamentale più frequente nelle sindromi dementigene (25-75%)

Sintomi: ridotta risposta emotiva, indifferenza, assenza di engagement sociale

SPECT/PET: cingolato anteriore e corteccia frontale

Tipi differenti di apatia nella AD: appiattimento emotivo – frontale superiore sinistra

perdita di interesse – giro frontale medio bilaterale

mancanza di iniziativa –cingolato anteriore destro

Correlazioni patologiche: > NFT nel cingolato anteriore in AD

IPERATTIVITA' MOTORIA

Agitazione non-aggressiva: vestirsi e svestirsi, richiesta costante di attenzione

"Wandering" (errare, vagabondare): correlazione con diminuite capacità visuo-spaziali

Attività motoria eccessiva, deambulazione notturna, tentativi di fuga, camminare con propositi o frequenza inappropriate, camminare durante i pasti

Comportamenti stereotipati nella FTD: ripetizione di frasi, collezionismo patologico

SPECT: ipoperfusione regione parietotemporale sinistra in AD-wandering

↑ NFT nella corteccia orbitofrontale sinistra in AD con attività motoria aberrante

spaziali

con

co

PSICOSI: diminuita o alterata capacità nel processare le informazioni

Allucinazioni e deliri: >50% in DLB

Pensiero delirante: misidentificazione e ideazione paranoidea

Misidentificazione: immagini televisive come presenti nell' ambiente, sindrome di Capgras (impostori hanno preso il posto di familiari e amici)

Delirio paranoideo: infedeltà del coniuge, furto di beni, il paziente ritiene che qualcuno a lui ignoto (spesso sono parenti non riconosciuti) viva o vaghi in casa (phantom boarder syndrome)

Allucinazioni: visive complesse, uditive (voci di persone morte o non presenti)

Imaging funzionale dei disturbi psicotici: regioni frontali, parietali e cingolo

SPECT allucinazioni visive in AD e LBD: ipoperfusione corteccia pareietale, occipitale e cingolo posteriore

PET/SPECT delirio: lobi frontali

ALTRI SINTOMI

-EUFORIA, MANIA /IPOMANIA

Mania: opposto della depressione, euforia, iperattività senza bisogno di dormire, iperottimismo con compromissione della capacità di giudizio

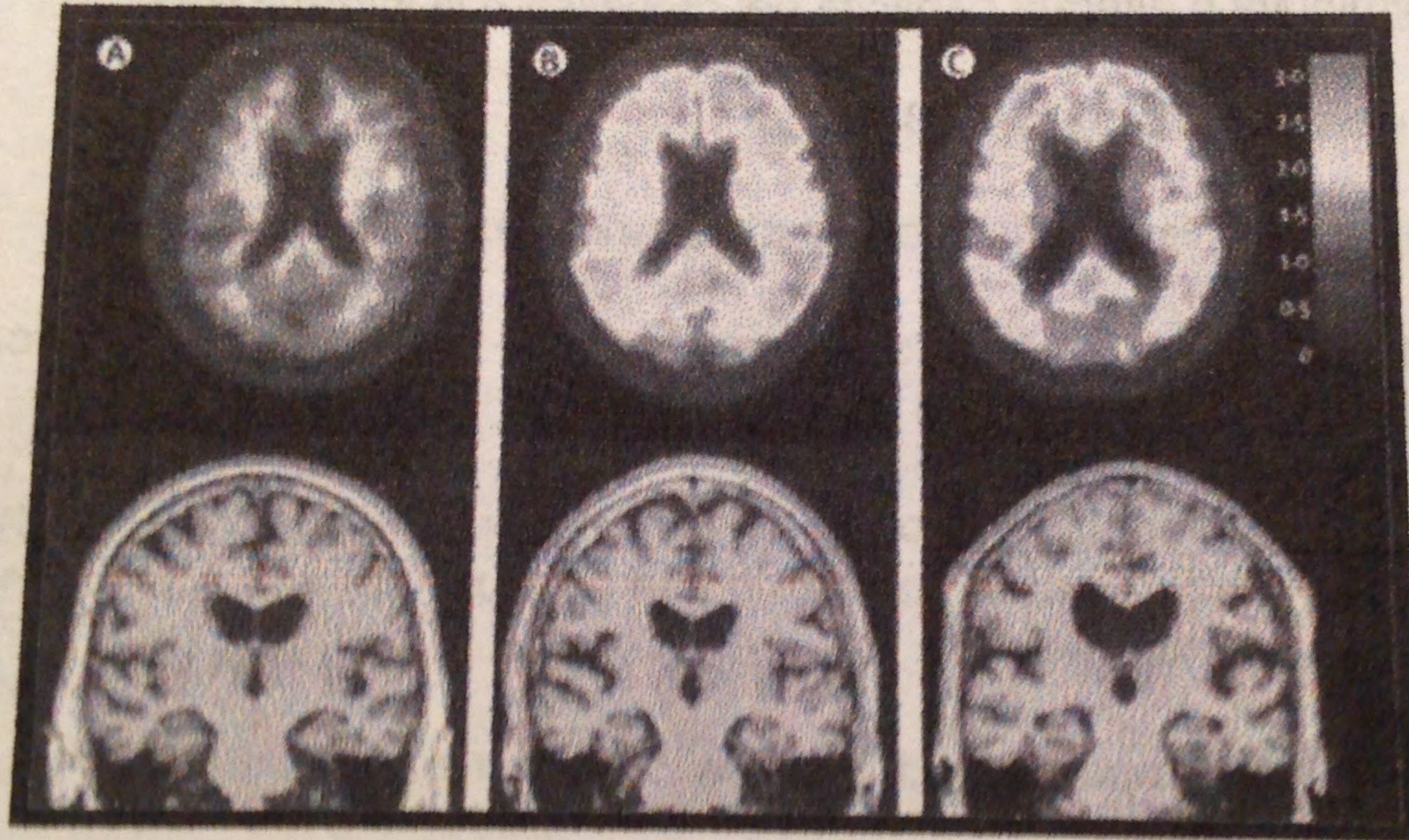
Ipomania: episodi di lieve entità in assensa di sintomi psicotici e di sintomi potenzialmente dannosi per l'individuo

SPECT nelle sindromi ipomaniacali: ipoperfusione temporale bilaterale

-DISTURBI DELL' APPETITO: iperoralità

DISORDINI DEL SONNO

Feature	Mania	Hypomania	Depression
Severity of disorder	Severity requires hospitalization in most cases, because of major impairment in occupational and social functioning	Does not require hospitalization; unusual demeanor and uncharacteristic behavior noticeable by others, for at least several days	Depressed mood or reduced interest or pleasure in activities, for at least 2 wk; behavior and demeanor different from usual personality, causing noticeable impairment in social, occupational, and other areas of functioning
Symptoms	Euphoria or irritable mood; decreased need for sleep; talkativeness; racing thoughts; increased sexual activity and aggressive activity; increased motor activity or agitation; poor judgment	Same as in mania	Reduced appetite and weight loss; insomnia (especially early-morning awakening); fatigue; feelings of worthlessness; poor concentration; suicidal thoughts; decreased interest in sexual activity and in other pleasurable activities

Biomarker staging of Alzheimer's disease

(A) Cognitively normal individual with no evidence of Aβ on PET amyloid imaging with PiB and no atrophy on MRI

(B) Cognitively normal individual with no evidence of atrophy on MRI, but significant Aβ deposition on PET amyloid imaging

(C) An individual who has dementia and a clinical diagnosis of Alzheimer's disease, a positive PET amyloid imaging study, and neurodegenerative atrophy on MRI

Alzheimer's disease

Biomarker

Pathogenic process

Primary biomarkers

Amyloid PET → Brain Aβ load

CSF Aβ42 → Brain Aβ load; γ-secretase-dependent APP and Aβ metabolism

CSF Aβ40 → γ-secretase-dependent APP and Aβ metabolism

CSF sAPPβ → β-secretase-dependent APP and Aβ metabolism

CSF BACE activity → β-secretase-dependent APP and Aβ metabolism

CSF Aβ1–14, Aβ1–15, Aβ1–16 → γ-secretase-independent APP and Aβ metabolism

CSF sAPPα → γ-secretase-independent APP and Aβ metabolism

CSF Aβ oligomers → Aβ oligomerization

Downstream biomarkers

CSF total tau → Intensity of neuronal degeneration and brain atrophy rate

MRI hippocampal volume → Intensity of neuronal degeneration and brain atrophy rate

CSF phospho-tau → Tau phosphorylation and tangles

FDG PET → Brain glucose metabolism

Normal

Mild cognitive impairment

Alzheimer's disease

Varianti atipiche di malattia di Alzheimer

Variante frontale

Esordio con alterazioni del comportamento e della personalità oltre al deficit mnesico
I pazienti sono irritabili, impulsivi e disinibiti
Deficit di performance ai test della funzione esecutiva (fluenza verbale di categorie, inibizione di risposta, set shifting)

Atrofia corticale posteriore (PCA)

Variante rara con prominenti deficit visuospaziali, sindrome di Balint parziale o completa (simultanagnosia, aprassia oculare, atassia oculare), sindrome di Gerstmann (acalculia, agrafia, disorientamento destra/sinistra, agnosia delle dita), agnosia visiva
Sono inoltre presenti deficit campimetrici visivi e aprassia (costruttiva, abbigliamento, ideomotoria)

Variante logopenica della Afasia Primaria Progressiva

Table 1 | A comparison of the major atypical AD phenotypes

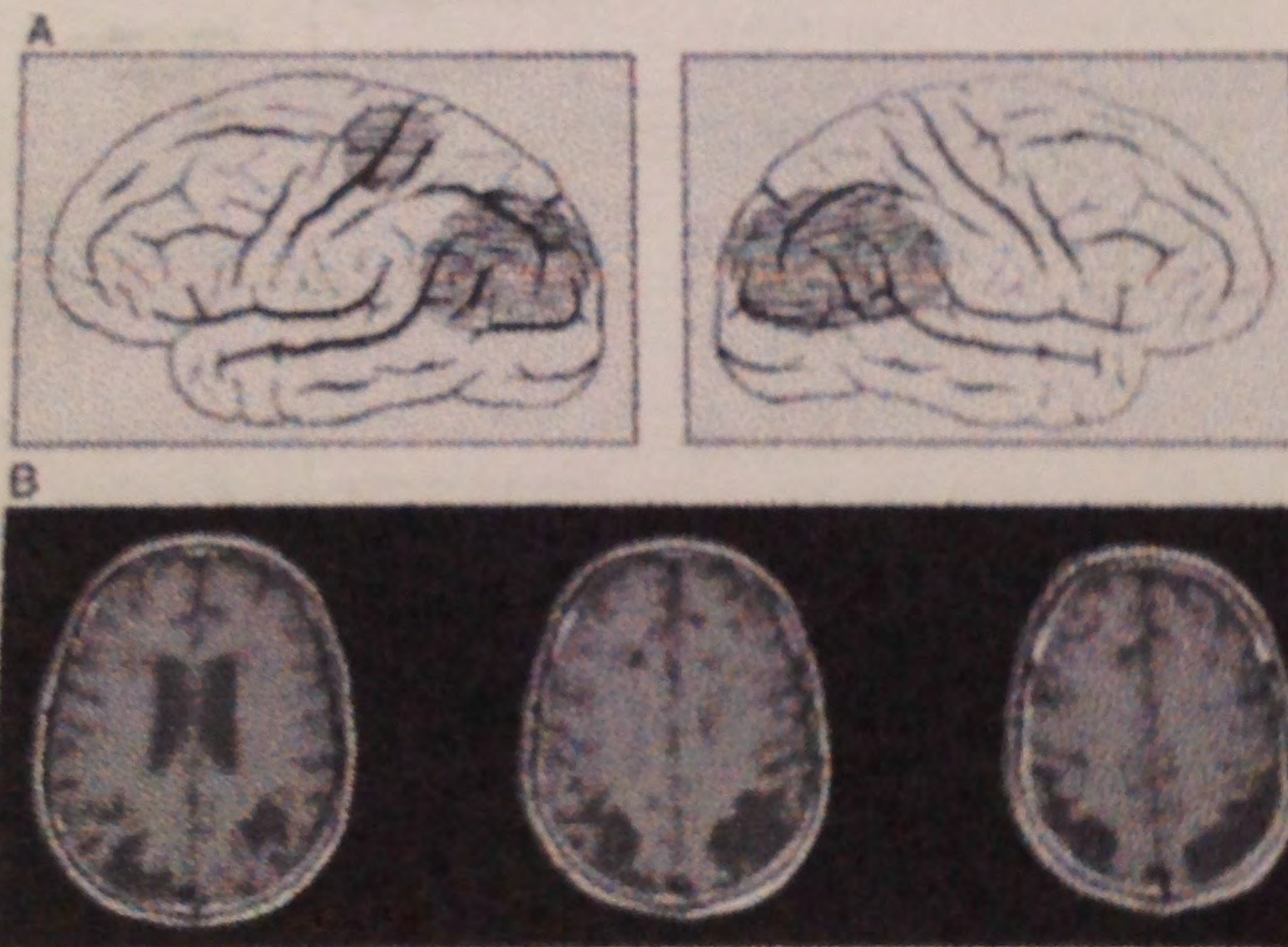
Feature	Posterior cortical atrophy	Logopenic variant PPA	Frontal AD*
Cognitive[illegible]			
Executive	+	+	++
Speech production	+ phonemic errors	++ phonemic errors	+
Naming	+	++	±
Comprehension	+	+ sentences	+ sentences
Reading	++	+	±
Verbal short-term memory	+	++	±
Calculation	+	+	±
Praxis	++	+	+
Visual recognition	++	±	±
Visuospatial defects	++	+	+
Early visual defects	++	±	±
Episodic memory	+	+	+
Behaviour	Agitation	Agitation, apathy, irritability	Apathy, disinhibition, emotional blunting, mental rigidity
Neurological[illegible]			
Tremor, mild motor	+	+	±
Parkinsonism	+	+	+
Dystonia	+	+	±
Gait disturbance	±	+	±
Myoclonus	+	+	+
Seizures	±	±	+[illegible]
Spasticity	±	±	+[illegible]
Grasp reflex	+	±	+

Bálint (1909): Syndrome characterized by - cortical paresis of visual fixation (optic apraxia)

- ocular dysmetria (optic ataxia)
- simultanagnosia (fragmented vision with inability to attend simultaneous divergent visual stimuli)

Benson (1988): Posterior cortical atrophy in 5 patients with visuospatial and other parieto-occipital dysfunction, cognitive impairment at progression without motor or sensory impairment

A

B

Occipit…
achrom…

Occipit…
agraph…

VISUAL SPATIAL COGNITION

Parietal Lobe

Frontal Lobe

Dorsal Stream

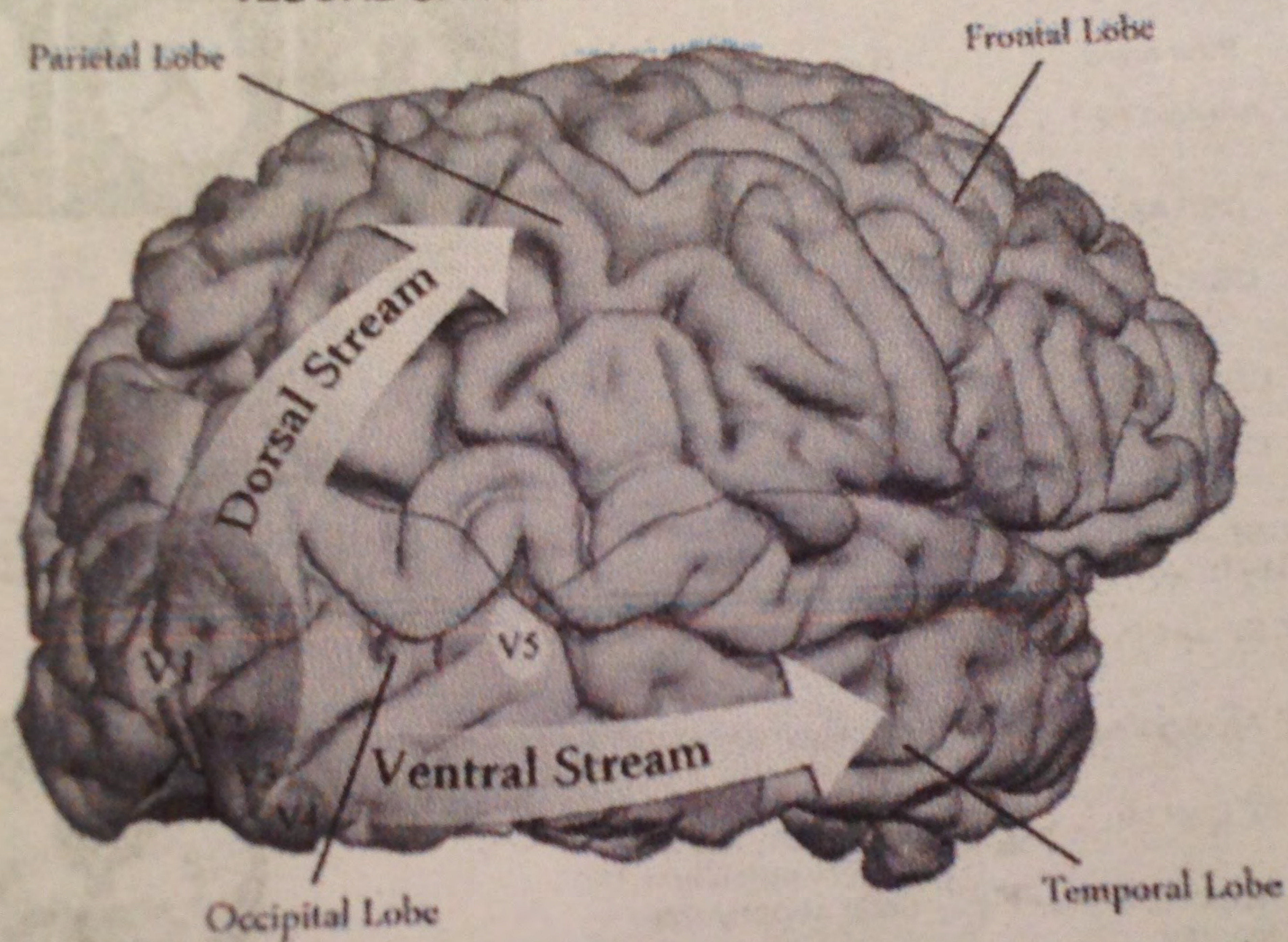
V1

V5

V4

Ventral Stream

Occipital Lobe

Temporal Lobe

Occipitotemporal: "what" stream is involved in object recognition (agnosia, prosopagnosia, alexia and achromatopsia)

Occipitoparietal "where" stream is involved in spatial processing (akinetopsia and Balint – optic ataxia, agraphia, apraxia)

Visual dysfunction in PCA

Difficulty identifying objects and faces, particularly when they consist of many parts

Scene perception in healthy individuals (A) and people with PCA (B) suggest that patients have poor top-down guidance and control of oculomotor function

Circles represent fixation locations and circle size represents fixation duration
Patients with PCA fixate prominent features initially (eg, dome on pier), but subsequently fixate relatively uninformative aspects of the scene (eg, sea or sky) and miss important contextual details (eg, beachfront or near the end of the pier).

A 31-year-old right-handed man was seen in an outpatient neurology clinic of this hospital because of **personality changes** and **progressive neurologic decline**

The patient had been well until 3 years before this presentation, when his wife noticed that he was unwilling to share a portable media player that had been given to them, whereas he had previously been very generous and caring

He began to listen obsessively to audio books, insisting that he and his wife listen while cooking or driving; he impulsively purchased items they could not afford

Formerly very social, he began spending time alone, and made mistakes at work
He began drinking alcohol and smoking obsessively until he vomited
After the baby was born, he seemed to be disinterested in spending time with his wife and newborn

The patient left his job as a high-school teacher because he planned to run a small home business and care for the infant so his wife could return to work. His clients soon complained about the poor quality of his work.

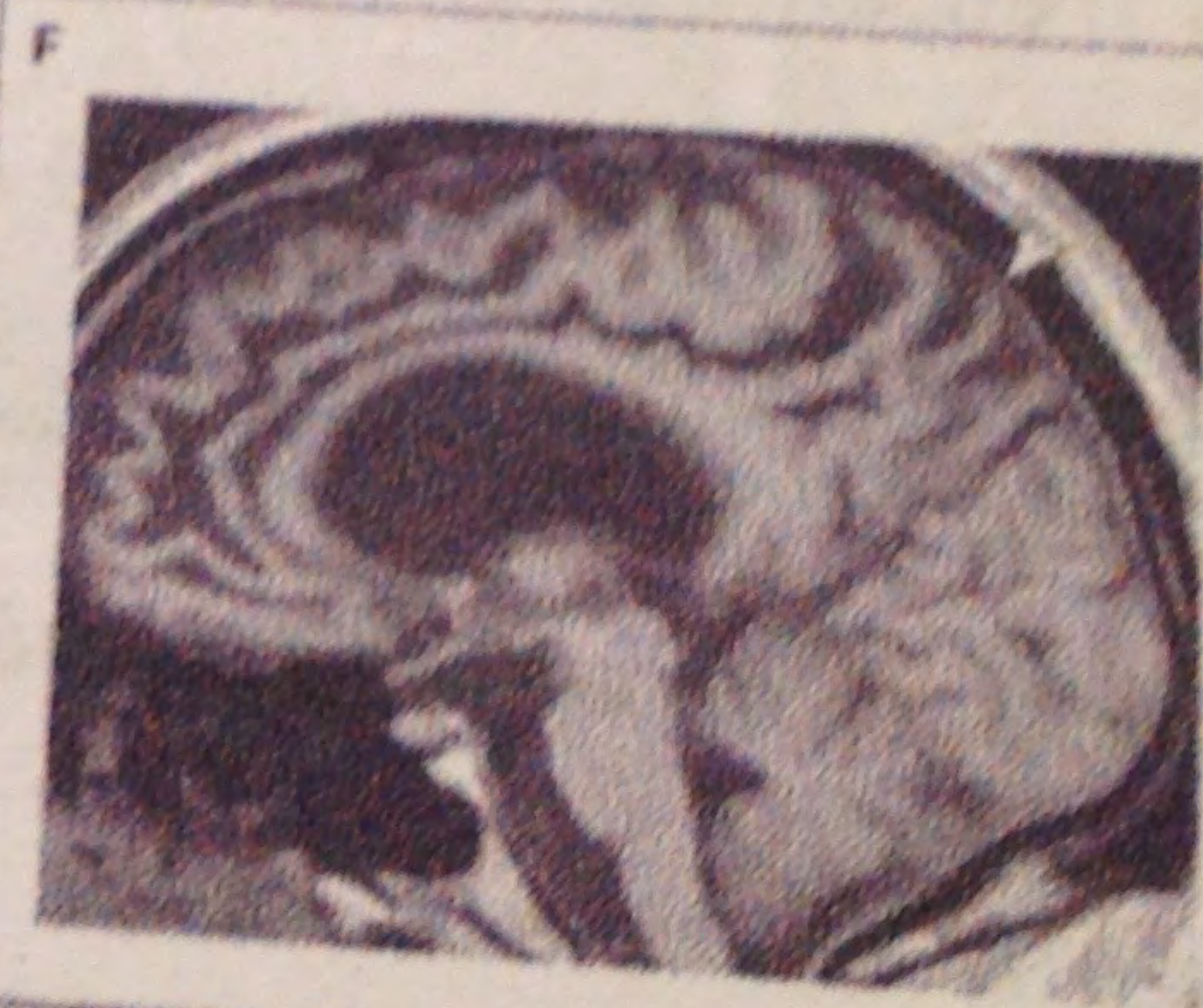
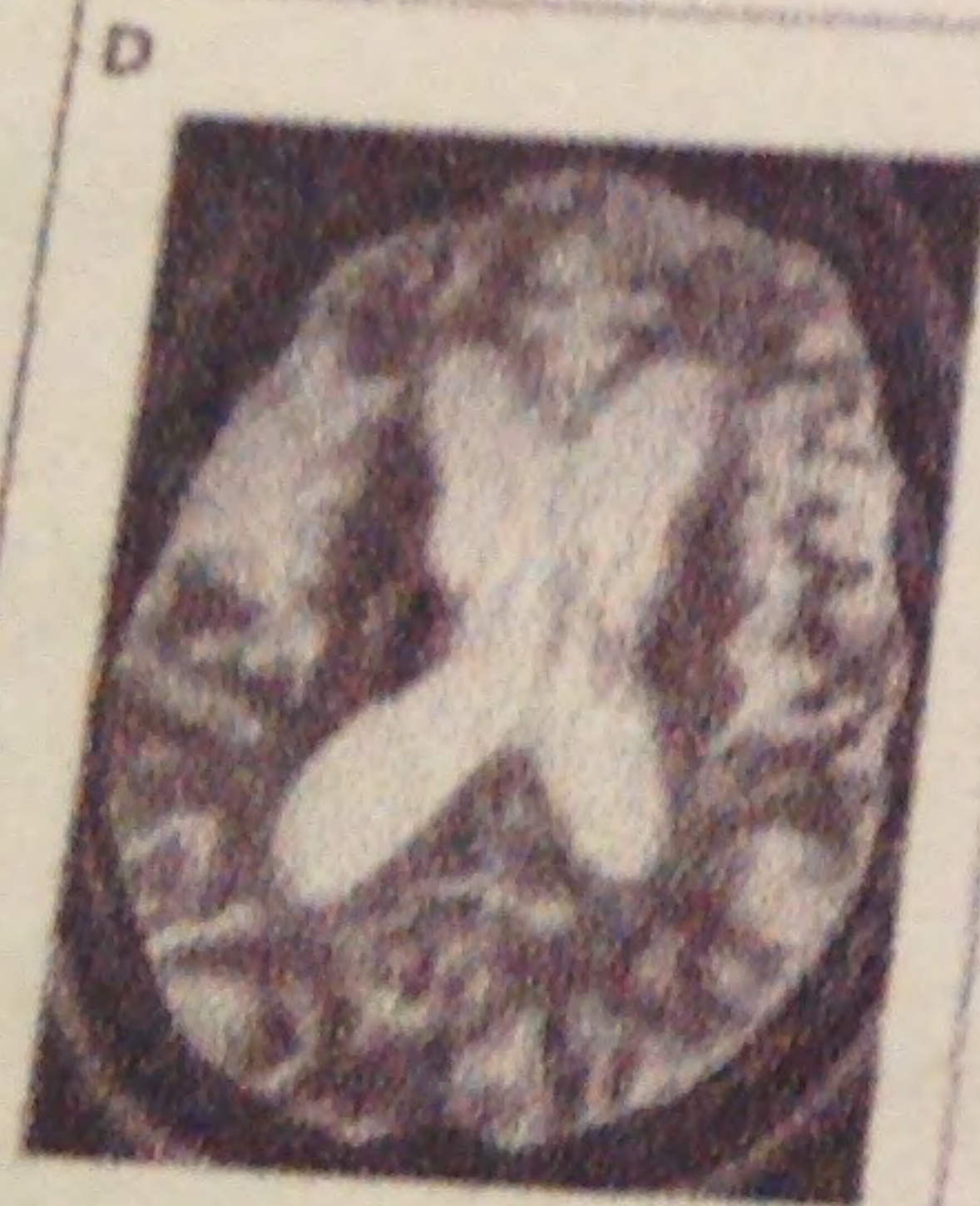
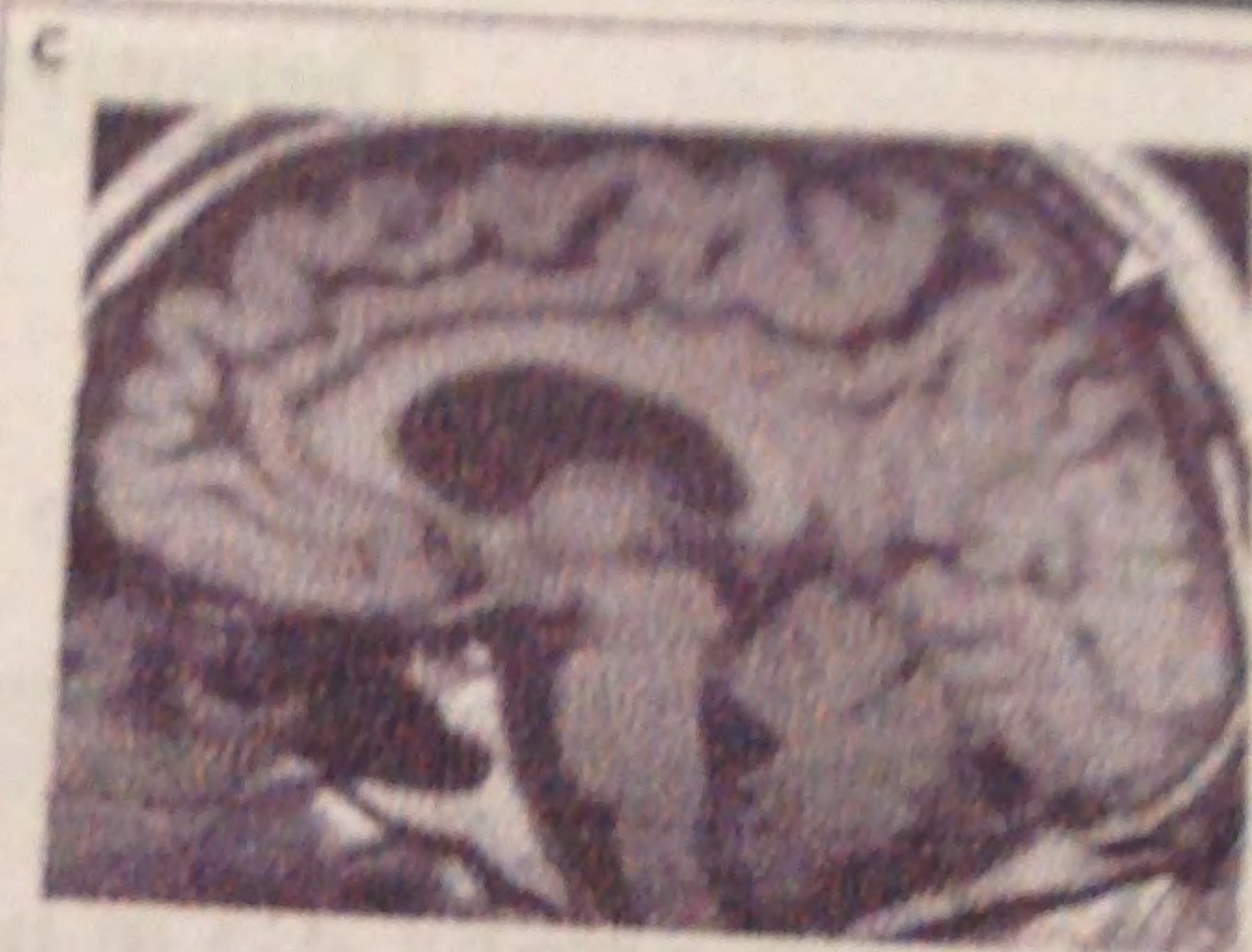
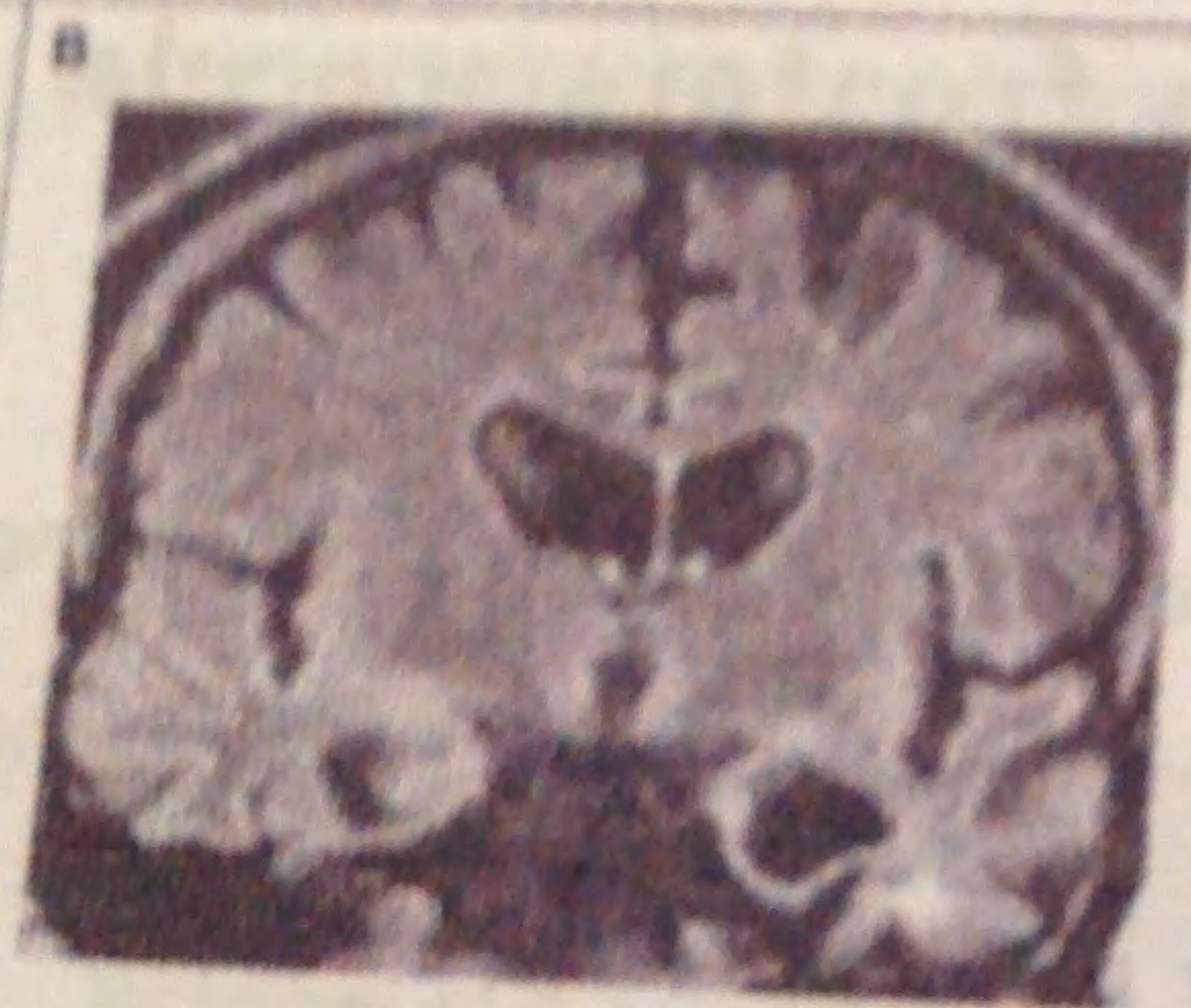
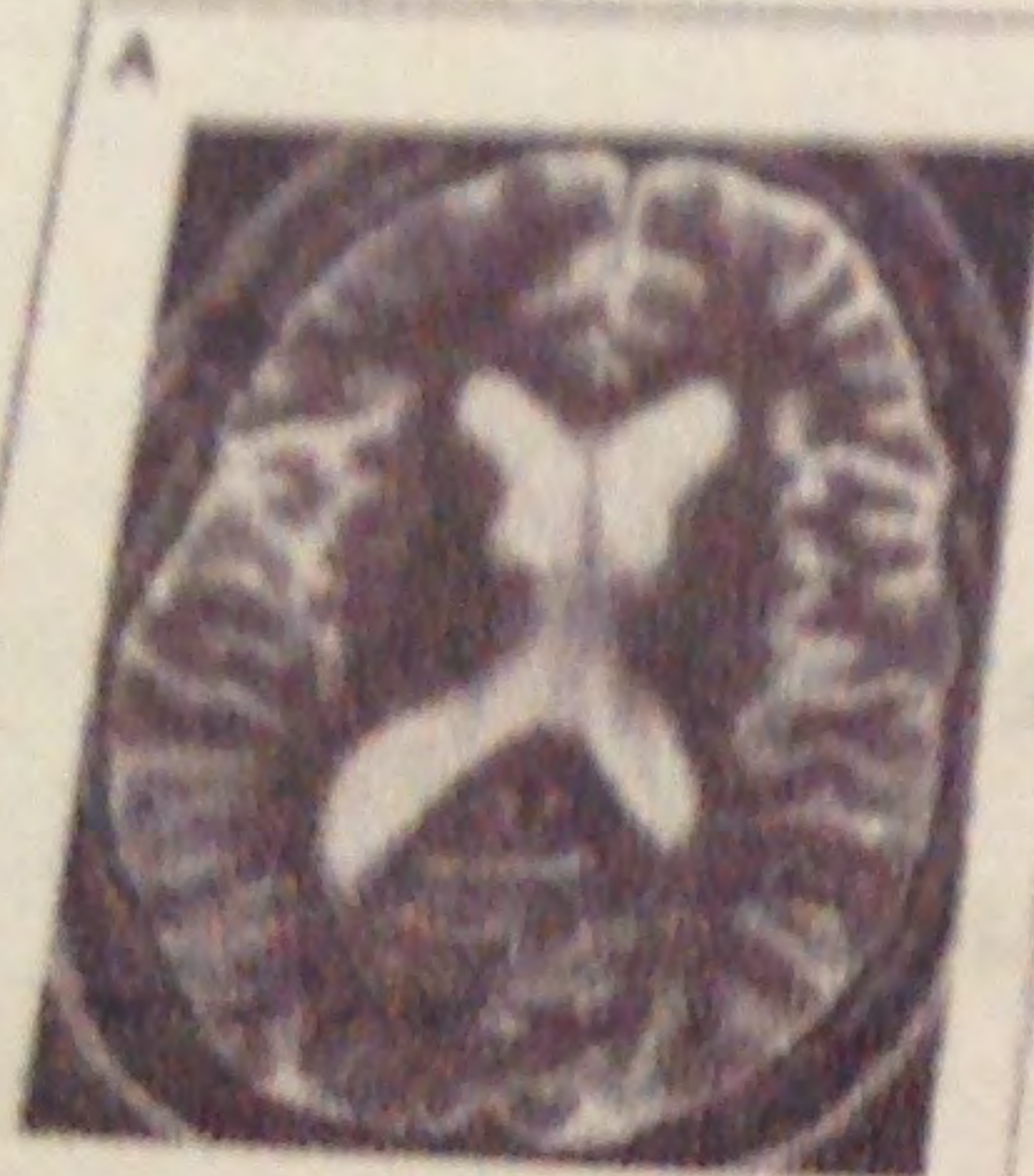
He mixed the infant's formula incorrectly and forgot to finish dressing the infant before leaving the house. His wife became concerned and began taking the baby to work

The patient was seen by his physician at another facility for a routine evaluation. His wife reported his withdrawn, compulsive behaviors. He had had a serious head injury with loss of consciousness in a car accident at 12 years of age and was otherwise healthy. A presumptive diagnosis of depression was made.

Eleven months
reckless drivin
of another hos
Computed tom
temporal lobe
occurred duri
A diagnosis o
relatives; thi
seem to conc

During the n
evaluations
revealed mil
impairment,

Eleven months after symptom onset, the patient was stopped by police for reckless driving while intoxicated, and he was taken to the emergency department of another hospital
Computed tomography of the head reportedly revealed encephalomalacia in the temporal lobes, a finding that was attributed to the head trauma that had occurred during childhood. He was admitted to a psychiatric hospital for 1 week
A diagnosis of severe depression was made, and he was released to the care of relatives; this caused him to miss Christmas with his wife and child, which did not seem to concern him.

During the next 2 months, multiple psychiatric evaluations and two neurologic evaluations were performed. A behavioral neurologic evaluation reportedly revealed mild parkinsonism, attentional and executive dysfunction, memory impairment, anomia, and a flat affect.

Three years before (A, B, C): axial T2-weighted image shows diffuse loss of parenchymal volume (Panel A), coronal T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery image shows severe focal atrophy in the left temporal lobe, with a small area of hyperintensity in the underlying white matter (Panel B, arrow); sagittal T1-weighted image shows mild atrophy in the frontal lobes bilaterally (Panel C).

Marked progression of atrophy, which is now severe and has a knifelike appearance in the temporal and frontal lobes and insular cortexes. There is relative but not absolute sparing of the parietal lobes.

In this
else's
dege
corte

The
dimi
drive

Hype
of inv
As th
of ex

Thus
corte

The

In this case, the first symptoms were psychiatric; loss of sympathy (the ability to share someone else's feelings) and empathy (a feeling of support for something) is strongly correlated with degeneration in the temporal lobe of the nondominant hemisphere, insular cortex, orbitofrontal cortex, and ventral striatum

The patient's constellation of compulsive behaviors, apathy, and disinhibition is associated with diminished function in the circuits of the anterior cingulate, insular, and orbitofrontal cortexes that drive and regulate behavior

Hyperorality and loss of response to internal signals such as satiety or nausea are highly typical of involvement of the right frontoinsular cortex or hypothalamus
As the disease progressed, the patient became disorganized and unconcerned, exhibiting a loss of executive function that is attributable to dysfunction of frontosubcortical structures.

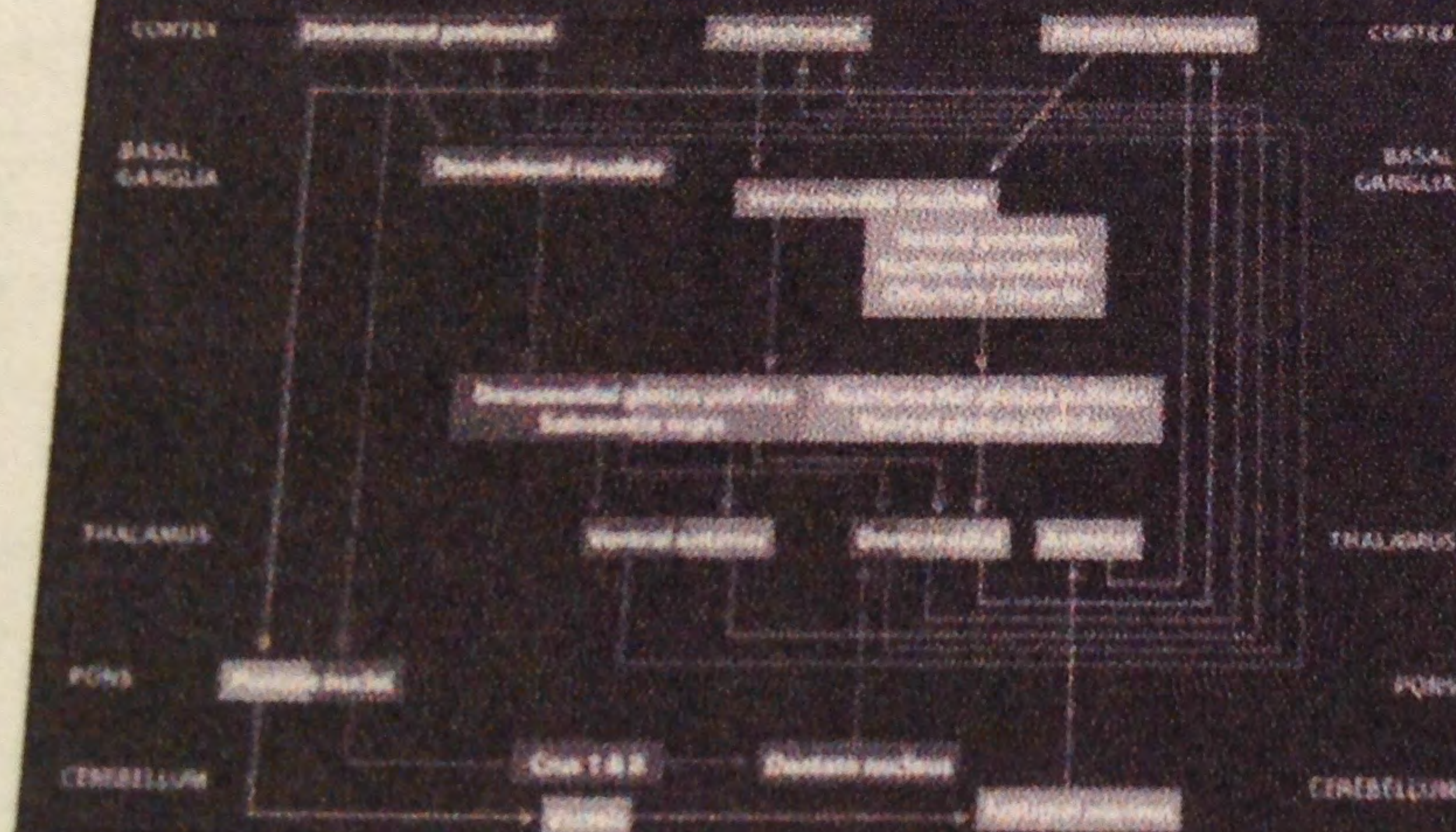
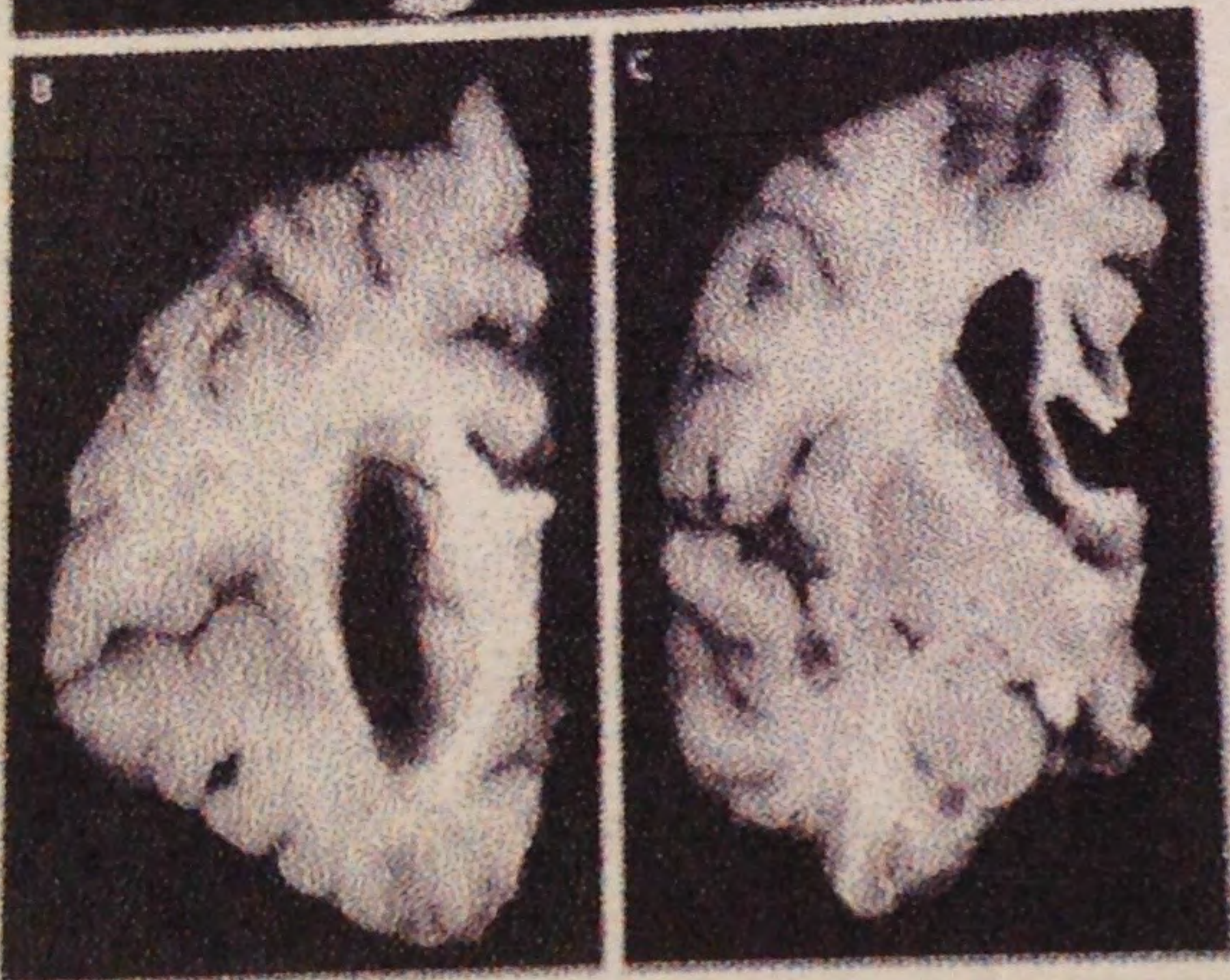
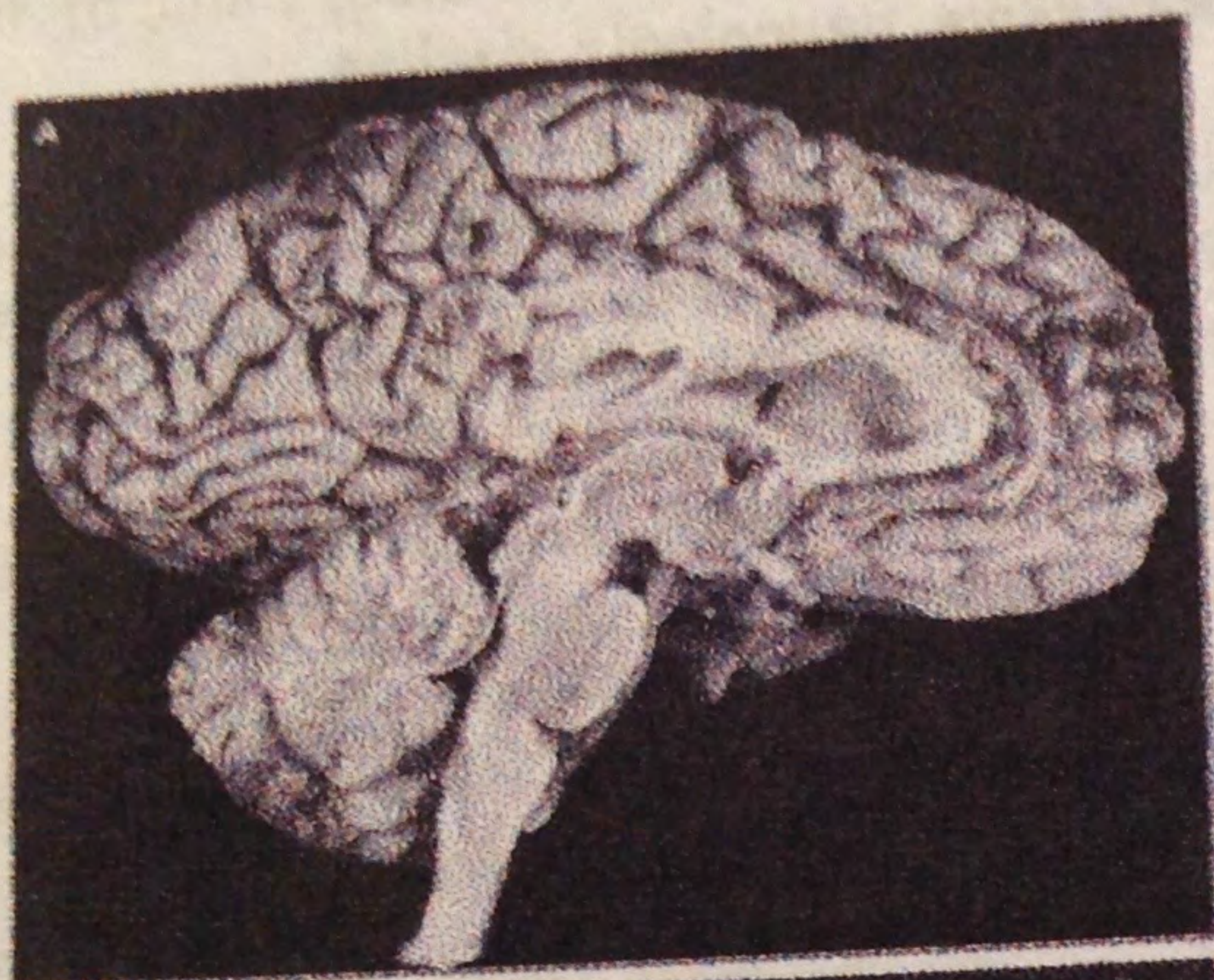
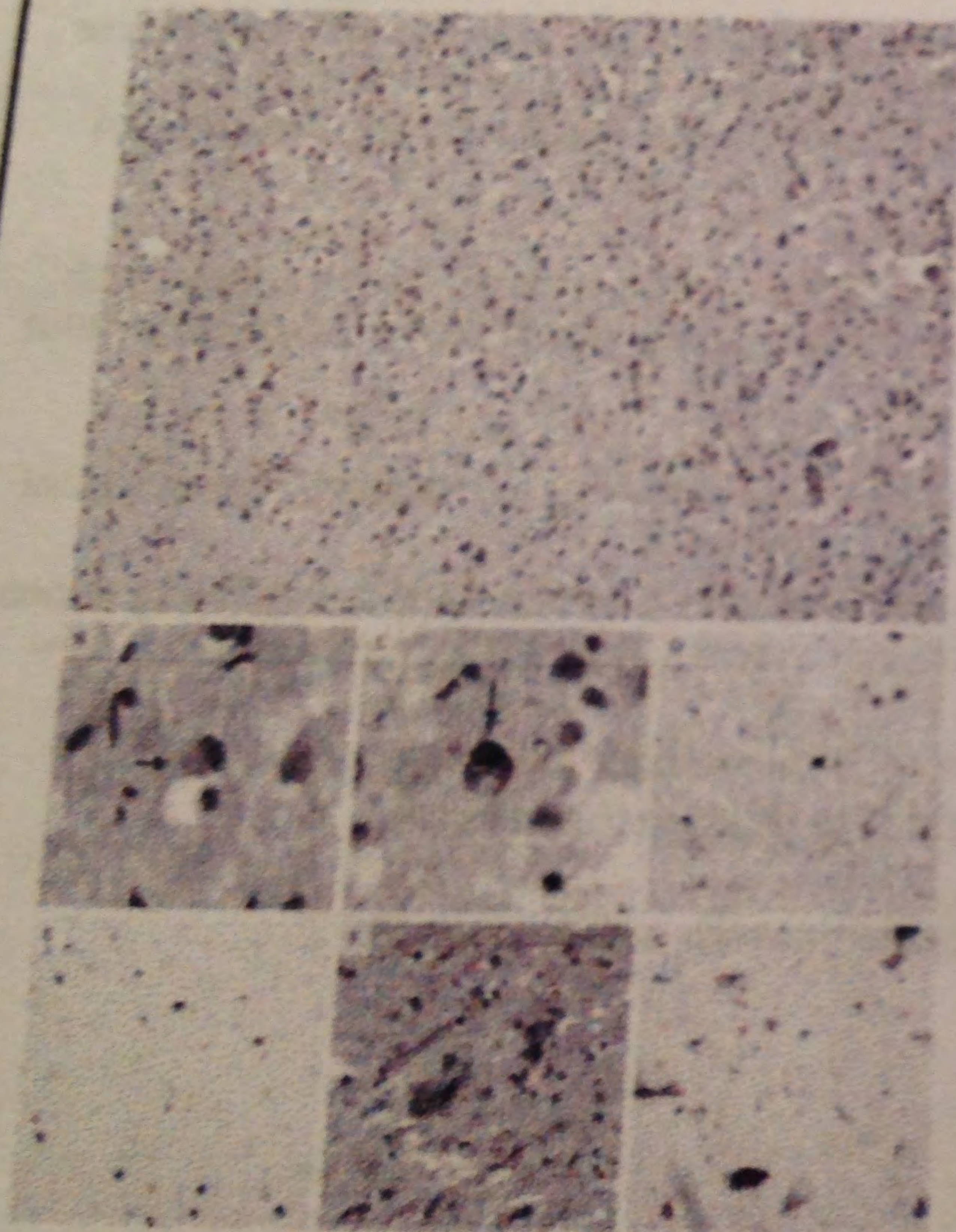
Thus, this patient's dementia began in the paralimbic, frontoinsular, and anterior cingulate cortexes and was possibly more severe on the right side than on the left side

The features of this patient's disorder are most consistent with a diagnosis of ....

Circuiti cortico-subcorticali delle funzioni neurocomportamentali

Circuito della **corteccia prefrontale dorsolaterale** (rosa): funzione esecutiva (organizzazione, pianificazione, attenzione)

Circuito della **corteccia orbitofrontale** (blue): controllo sociale appropriato, controllo degli impulsi, l' empatia (capacità di comprendere in modo immediato i pensieri e gli stati d'animo di un'altra persona)

Circuito della **corteccia cingolata anteriore** (verde): motivazione (equilibrio tra area supplementare motoria inibitoria e attività intrinseca che supporta il risveglio e la vigilanza)

A medial aspect of the brain after fixation (Panel A) reveals moderate atrophy of the frontal and temporal lobes. A coronal section anterior to the head of the caudate (Panel B) reveals thinning of the cerebral cortex and ventricular enlargement. A coronal section obtained at the midbody of the amygdala (Panel C) reveals thinning of the cerebral cortex at the frontal and temporal lobes, with sparing of the superior temporal gyrus (arrow).

A combination of Luxol fast blue and hematoxylin and eosin staining of the frontal lobe shows attenuation of the neuropil, neuronal loss, and reactive gliosis (Panel A). A Pick body is evident in a cortical neuron (Panel B, arrow). Impregnation with the use of a modified Bielschowsky silver method shows a Pick body (Panel C, arrow). Immunohistochemical staining with phosphospecific antibodies against tau was performed; staining for AT8 (specific for phosphorylation at S199, S202, and T205) (Panel D) and staining for PHF1 (specific for phosphorylation at S396 and S404) (Panel E) show tau-containing inclusions. A combination of Luxol fast blue and hematoxylin and eosin staining shows neuronal loss and extracellular neuromelanin in the substantia nigra pars compacta (Panel F). Immunohistochemical staining for PHF1 shows cytoplasmic inclusions and neuropil threads in the substantia nigra that contain phosphorylated tau (Panel G).

Sindr

- Più
- Pre
- Et
- 25
- D
- 2

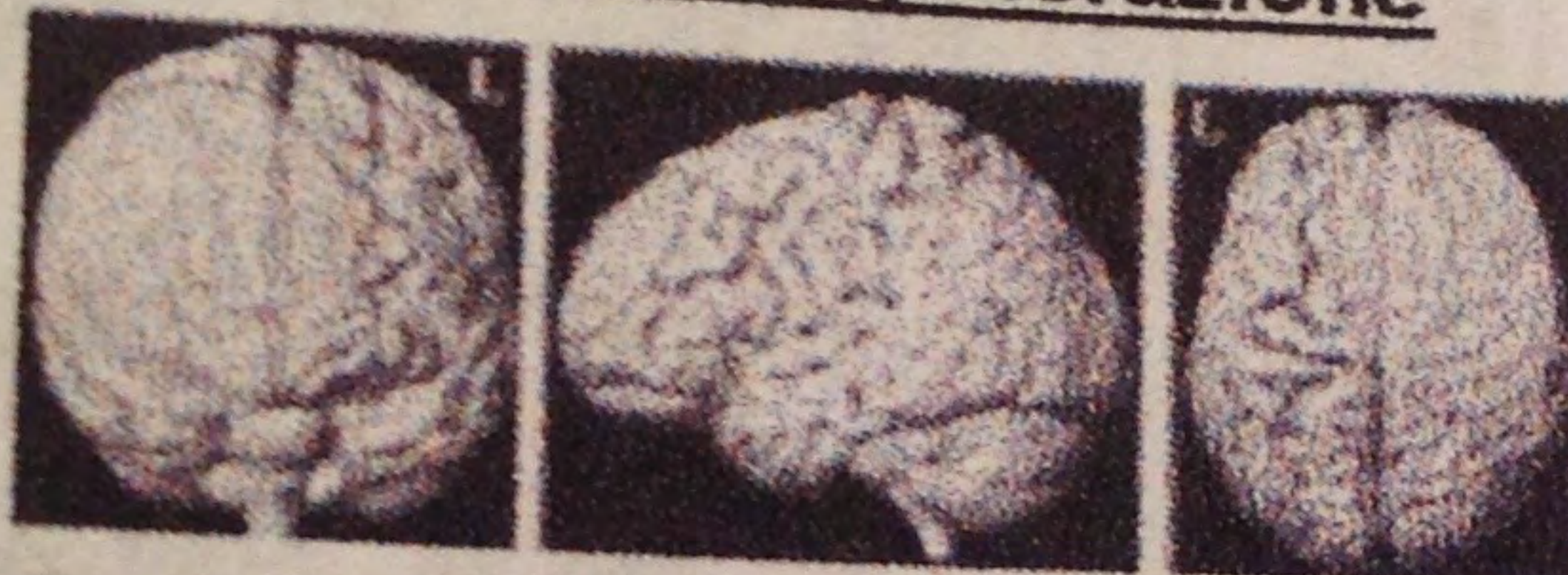
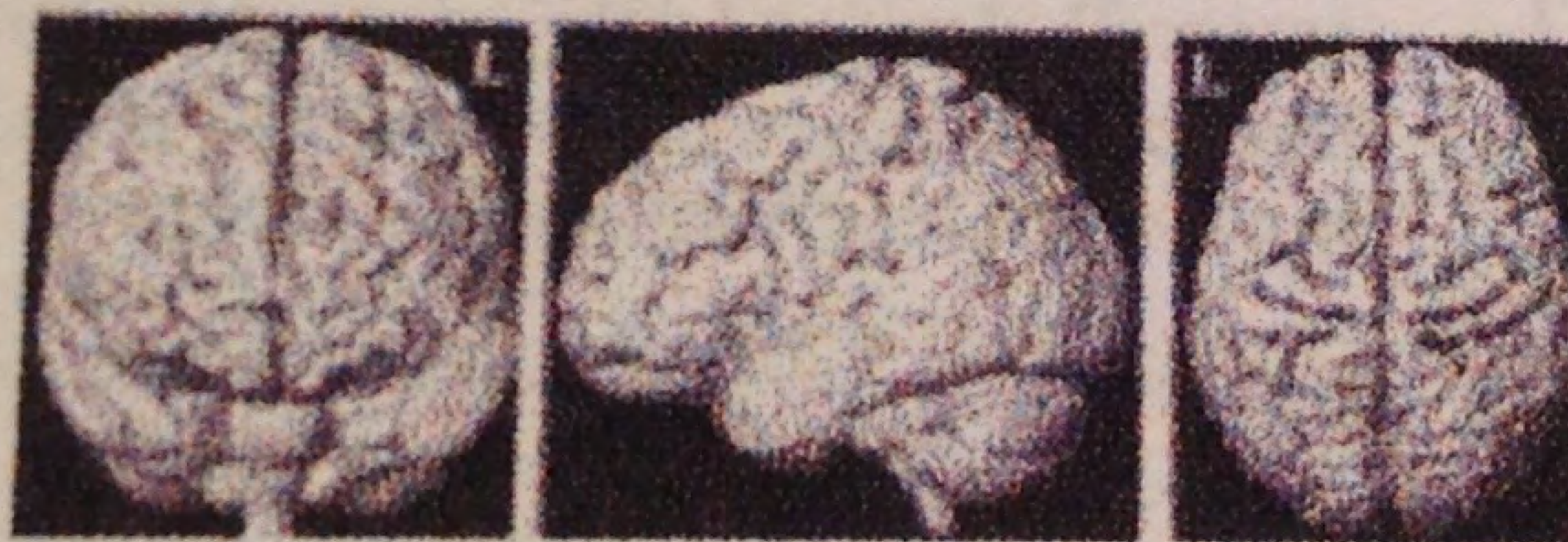
Demenza frontotemporale

Sindrome clinica con esordio caratterizzato da alterazioni di comportamento/personalità o disturbi del linguaggio

- Più frequente della AD in pazienti con < 60 anni
- Prevalenza: 15 per 100.000 soggetti tra 45-64 anni
- Età media all'esordio: 52-58 anni (21-85 anni)
- 25% dei casi: esordio in età > 65 anni
- Durata: 1-20 anni
- 20-50% forme familiari; 10 % pattern autosomico dominante

SINDROMI COGNITIVO/COMPORTAMENTALI

nomenclatura uniforme → FTLD (bv e PPA)

SINDROME	**Topografia della degenerazione**	
bvFTD		Alterazioni personalità, comportamento sociale, abitudini alimentari, disinibizione, apatia
PNFA		Nonfluenza verbale, agrammatismo
SD		Alterata comprensione di singole parole
LGA		Alterata ripetizione

FORME CLINICHE DELLE FTLD

- <u>Degenerazione fronto-temporale</u>: interessamento della corteccia prefrontale/temporale anteriore

Disturbi prevalenti del comportamento: apatia-disinibizione, azioni ripetitive stereotipiche, alterato comportamento alimentare, ridotta risposta al dolore, ipersensibilità a stimoli neutri

Disturbi cognitivi: alterata pianificazione, giudizio, "problem solving", organizzazione, astrazione, attenzione (*disfunzione esecutiva*)

- <u>Afasia primaria progressiva</u>: corteccia frontotemporale o temporale snx

incapacità progressiva a trovare le parole con comprensione mantenuta

perdita della capacità di nominare/riconoscere le parole, le persone, gli oggetti, e gli stimoli sensitivi

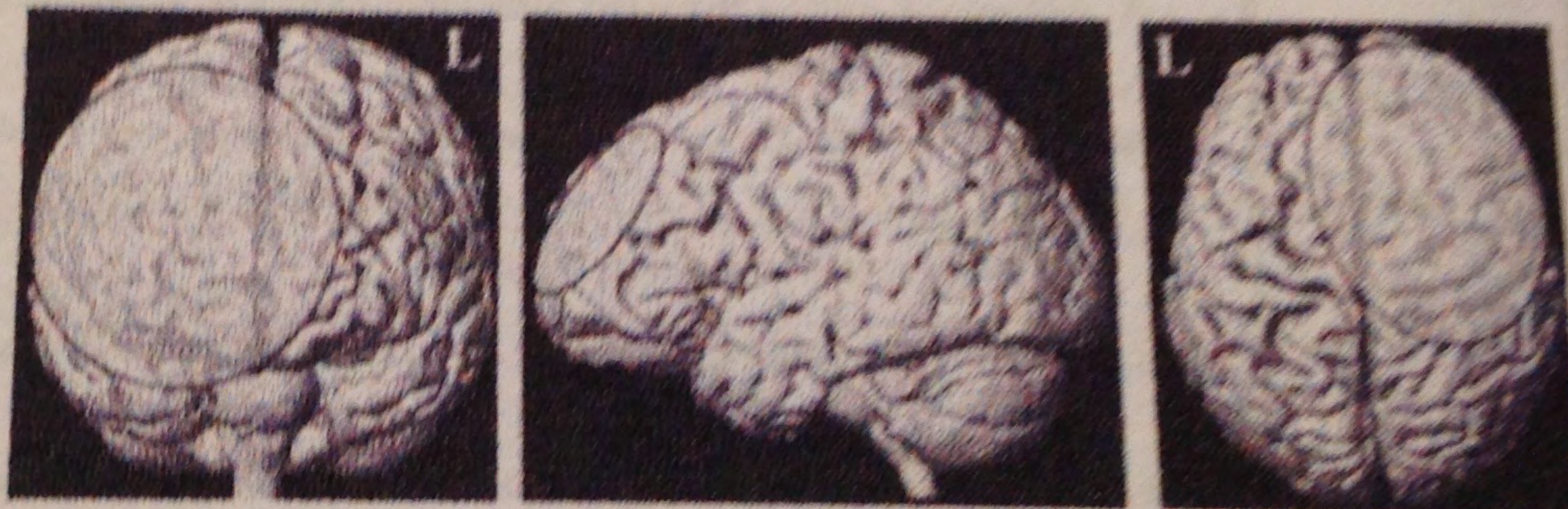
bvFTD o FTD

56% FTLD

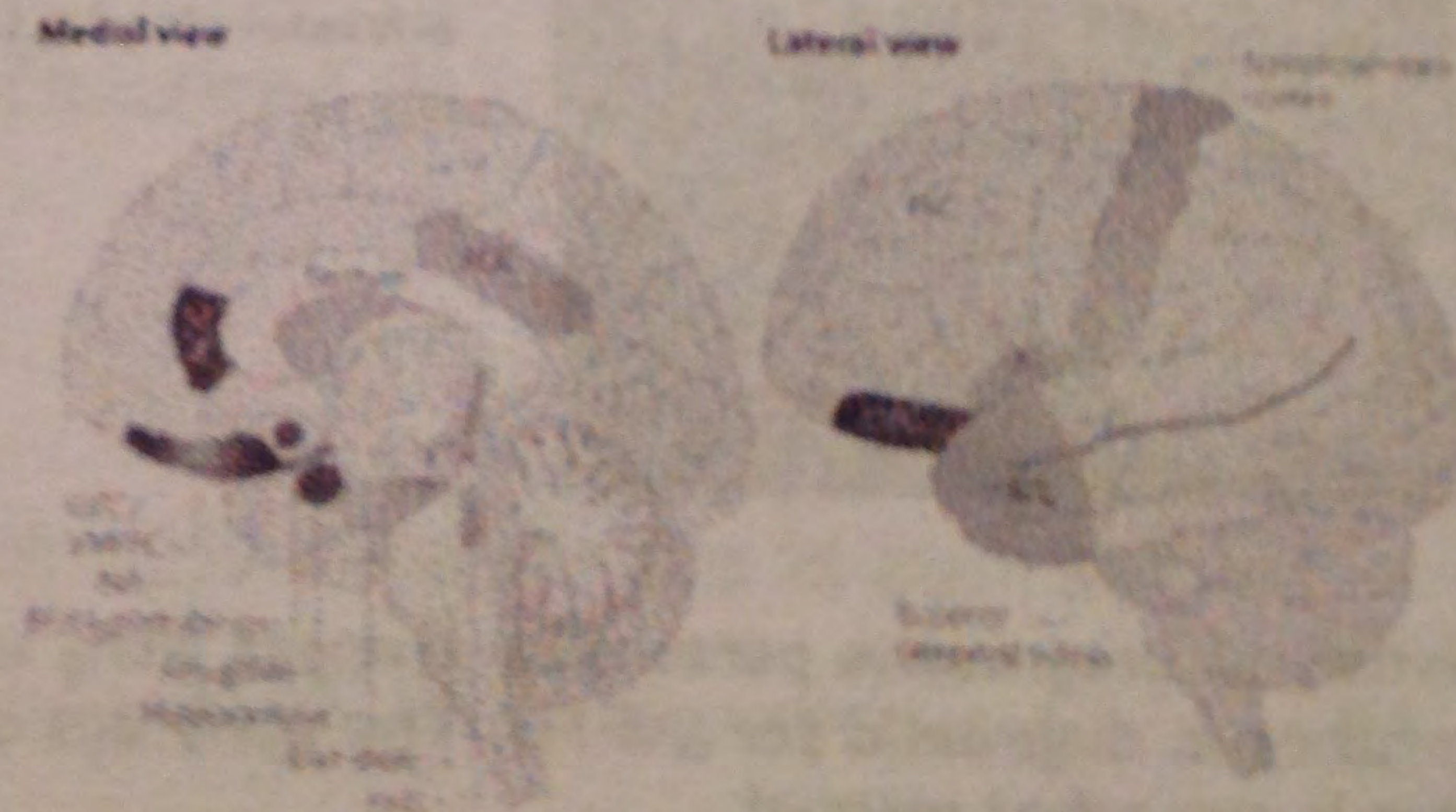
Esordio a 58 anni

Durata 3.4 anni

M:F 2:1

20% autosomico dominante

bvFTD o FTD

Esordio con <u>**sintomi comportamentali**</u>: disinibizione, apatia, iperfagia, cambiamenti di personalità (freddezza, sottomissione), atti motori ripetitivi, alterazioni di giudizio (cosa fare riguardo ad un problema) e "insight" (capacità di riconoscere un problema e comprendere la sua natura e gravità)

Giro cingolato anteriore, regioni orbitofrontali e insulari anteriori del lobo frontale (strutture paralimbiche)

bvFTD o FTD

Deficit delle **funzioni esecutive** con disturbi della pianificazione e "task switching"

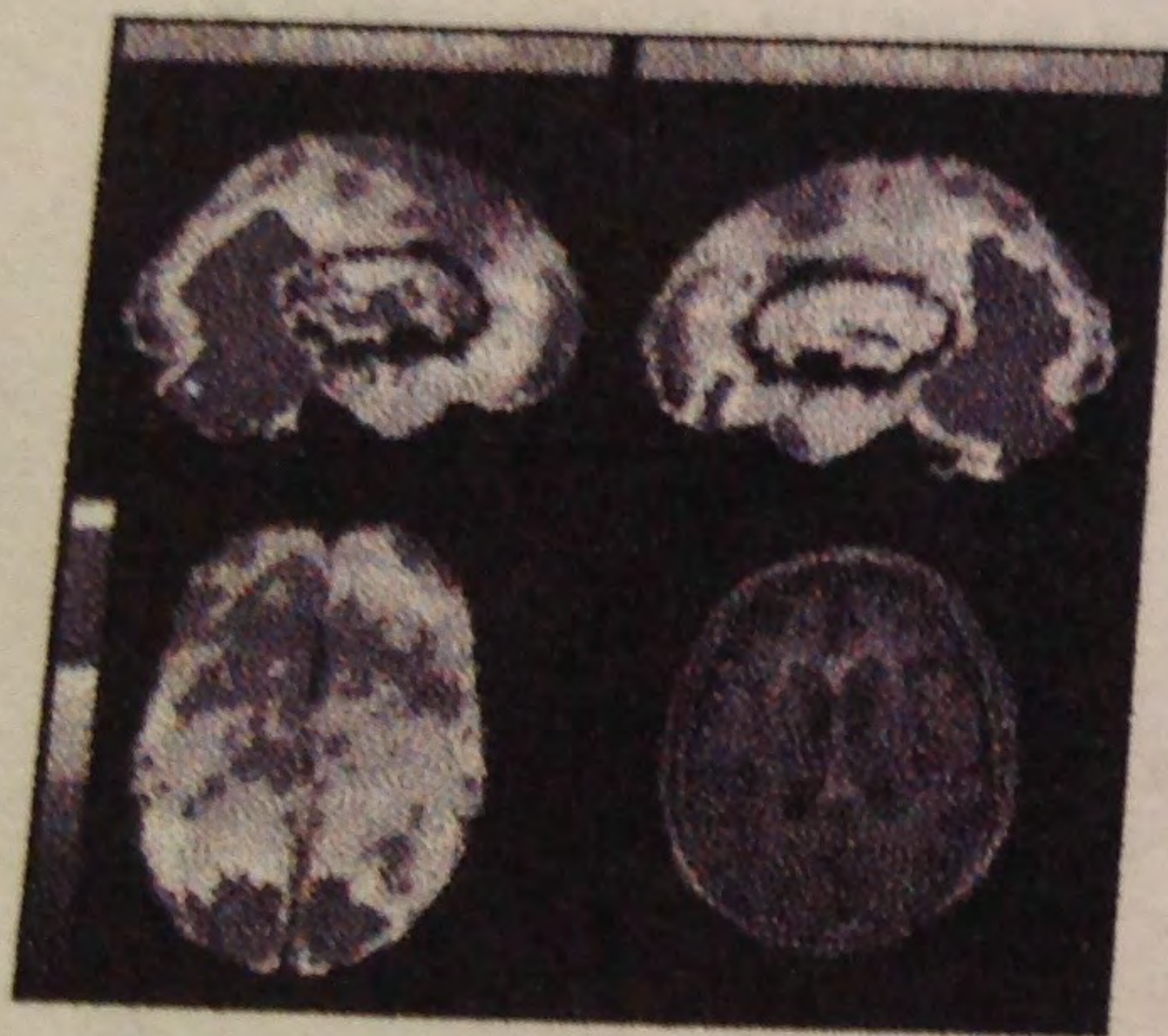
ALS nel 15% dei casi

Sintomi extrapiramidali comuni

50% dei casi riconoscono patologia tau

A 52-year-old right-handed actress with 16 years of education, 10 years earlier became easily irritable at work, forcing her to constantly change work environments. Two years after onset, she began to drink alcohol excessively, to have sexual intercourse with homeless men, and to become increasingly aggressive. Many of these behavioral changes were attributed to her artistic character.

Some years later she could not hold or find a job, neglected her hygiene, collected useless objects from the streets, and refused to take medical advice. After a quarrel with her sister, she tried to jump off the roof of her house. She explained to a doctor that she wanted to jump into the swimming pool. At that time, she was admitted to a psychiatric hospital.

On examination she had manic-like behavior and hyperkinetic activity and talked excessively. She lacked insight into her condition. Her Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 23/30.

Brain 99Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) SPECT scan showing frontal hypoperfusion and brain MRI FLAIR showing bifrontal atrophy. Low perfusion is shown in blue on SPECT scan.

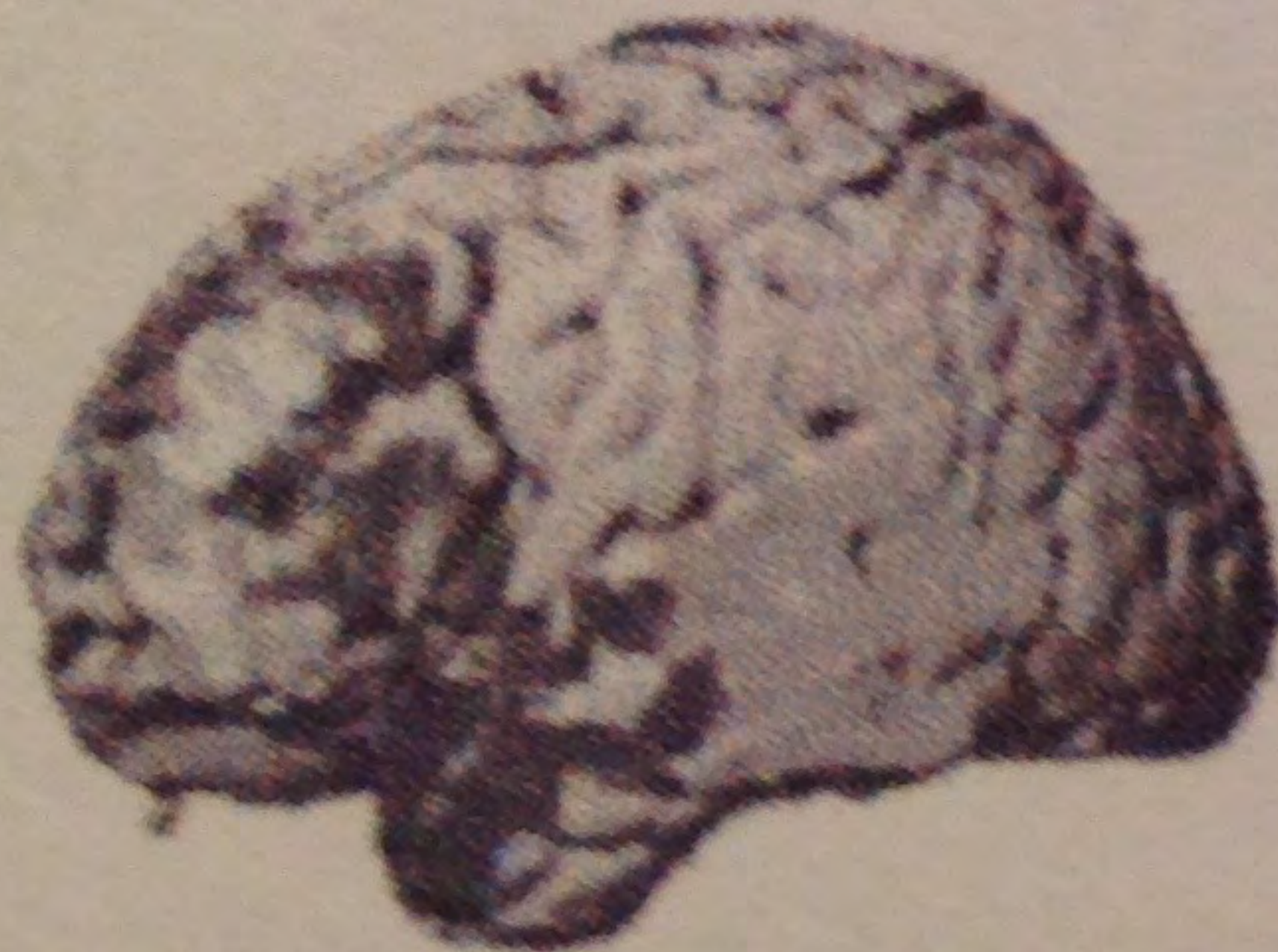
This history of progressive personality changes along with bilateral frontal brain atrophy and hypoperfusion is diagnostic for bvFTD. The early age of onset is typical. The long duration of symptoms is somewhat unusual.

Criteria for the diagnosis of Primary Progressive Aphasia (PPA)

Inclusion: criteria 1-3 must be answered positively

1. Most prominent clinical feature is difficulty with language
2. These deficits are the principal cause of impaired daily living activities
3. Aphasia should be the most prominent deficit at symptom onset and for the initial phases of the disease

Exclusion: criteria 1-4 must be answered negatively for a PPA diagnosis

1. Pattern of deficits is better accounted for by other nondegenerative nervous system or medical disorders
2. Cognitive disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
3. Prominent initial episodic memory, visual memory, and visuoperceptual impairments
4. Prominent, initial behavioral disturbance

Distribution of cortical atrophy in PPA aphasia
Significant cortical thinning is observed
- in inferior, dorsolateral prefrontal and insular regions of the left frontal lobe in **PNFA**
- in the left lateral temporal and inferior parietal regions in **LPA**
- in the left anterior temporal lobe in **SD**

PNFA

~ 20% FTLD

Durata e progressione variabili

Frequentemente associata o evoluzione (tardiva o precoce) verso CBD e PSP

Esordio con deficit del linguaggio o della parola con ridotta produzione verbale, frasi brevi, deficit articolatori

Uso dei nomi intatto, deficit grammaticali, aprassia verbale

Patologia tau nella maggior parte dei casi

Nonfluent/agrammatic variant PPA

I. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA

At least one of the following core features must be present:

1. Agrammatism in language production
2. Effortful, halting speech with inconsistent speech sound errors and distortions (apraxia of speech)

At least 2 of 3 of the following other features must be present:

1. Impaired comprehension of syntactically complex sentences
2. Spared single-word comprehension
3. Spared object knowledge

II. Imaging-supported nonfluent/agrammatic variant diagnosis

Both of the following criteria must be present:

1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
   a. Predominant left posterior fronto-insular atrophy on MRI or
   b. Predominant left posterior fronto-insular hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET

III. Nonfluent/agrammatic variant PPA with definite pathology

Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:

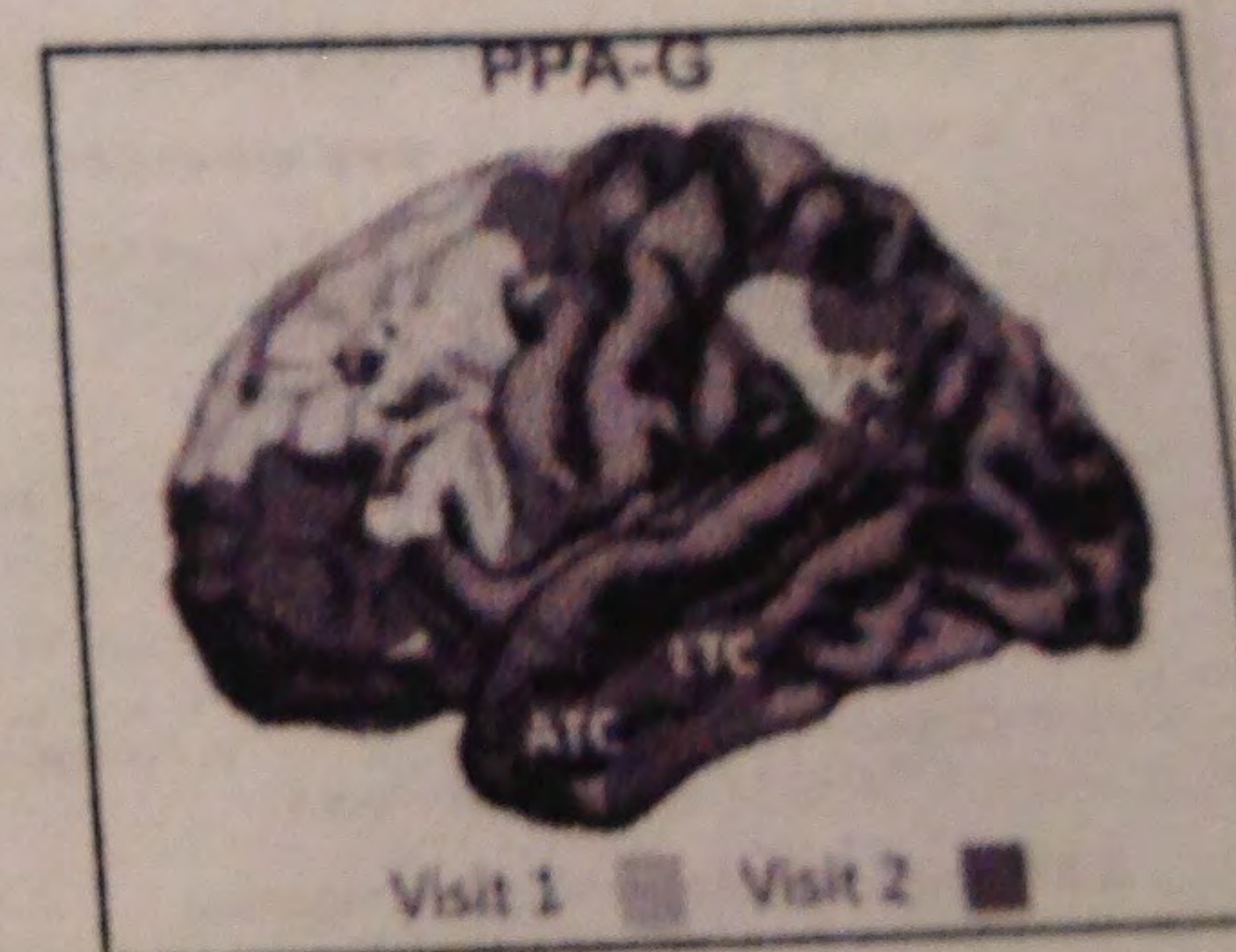
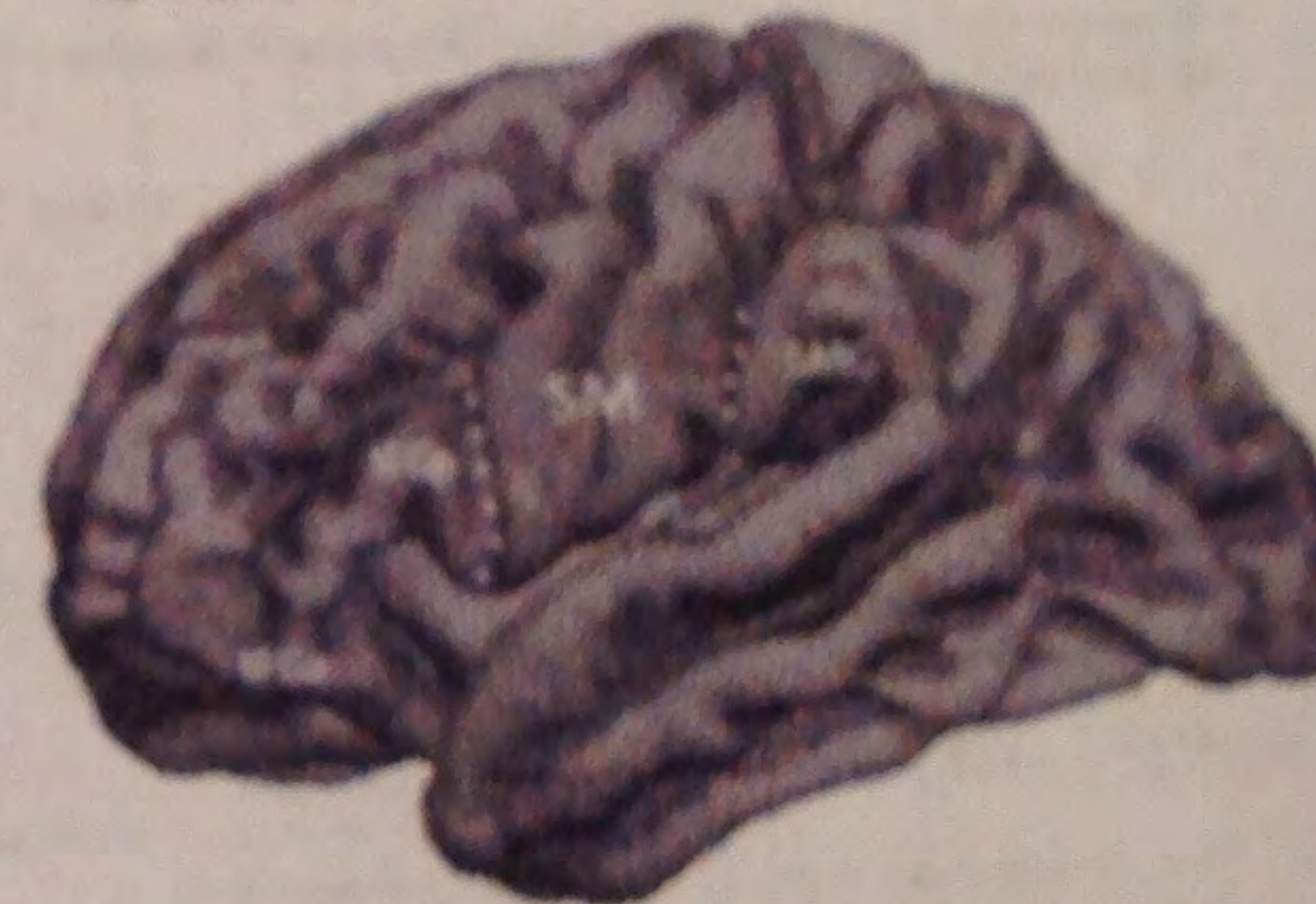
1. Clinical diagnosis of nonfluent/agrammatic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLD-tau, FTLD-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

The central feature is an abnormality of syntax (word-order) or some other aspect of grammar in spoken or written language in the presence of relatively preserved single word comprehension. Fluency is often impaired (FDP-tau, FDT-TDP43)

Grammatical Processing

PPA-G

ATC
PTC

Visit 1 Visit 2

tvFTD o SD

Sindrome prevalentemente temporale sinistra (più comune) o destra

~ 20% FTLD, esordio a 59 anni e durata di 5.2

<u>tvFTD-sin (SD)</u>: deficit di denominazione con sostituzione di parole con categorie (avvoltoio → aquila → uccello → cosa) fino a perdita della parola o concetto

FDG-PET/RMN in pazienti con SD: ipometabolismo del polo temporale e della corteccia peririnale

Progres

Compu

Diffus

tvFT

tvFTD o SD

Progressione con parola fluente e peggioramento dell' anomia con difficoltà a riconoscere le parole

Compulsività nel gioco delle carte, collezione di monete, furti

Diffusione controlaterale: alterato riconoscimento di volti ed edifici, prosopoagnosia (non identificazione della faccia), agnosia multimodale per oggetti

<u>tvFTD-dx</u>: perdita di empatia, incapacità a decifrare le espressioni facciali emotive, depressione, alterato riconoscimento di volti noti

Semantic variant PPA

I. Clinical diagnosis of semantic variant PPA

Both of the following core features must be present:

1. Impaired confrontation naming
2. Impaired single-word comprehension

At least 3 of the following other diagnostic features must be present:

1. Impaired object knowledge, particularly for low-frequency or low-familiarity items
2. Surface dyslexia or dysgraphia
3. Spared repetition
4. Spared speech production (grammar and motor speech)

II. Imaging-supported semantic variant PPA diagnosis

Both of the following criteria must be present:

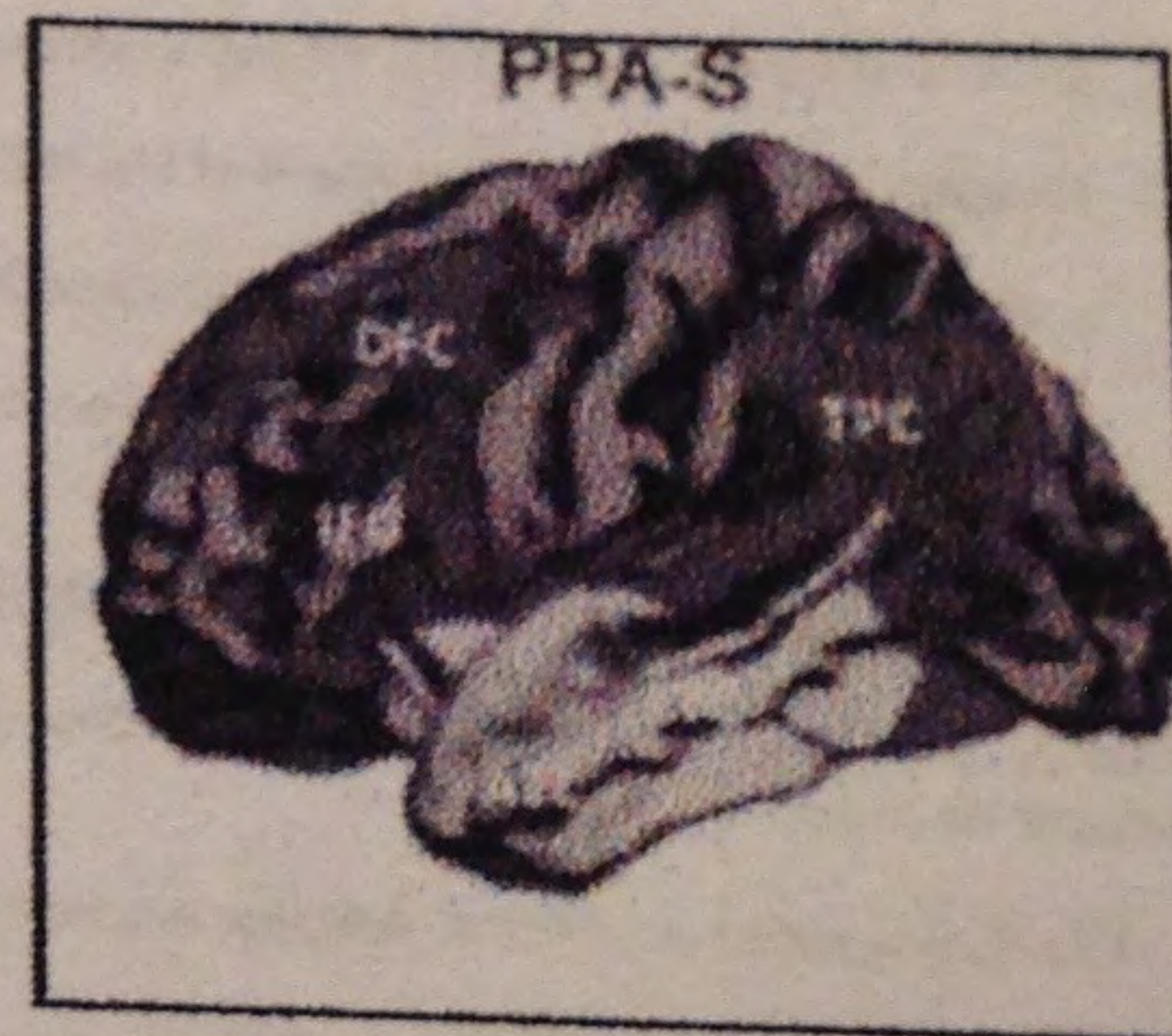
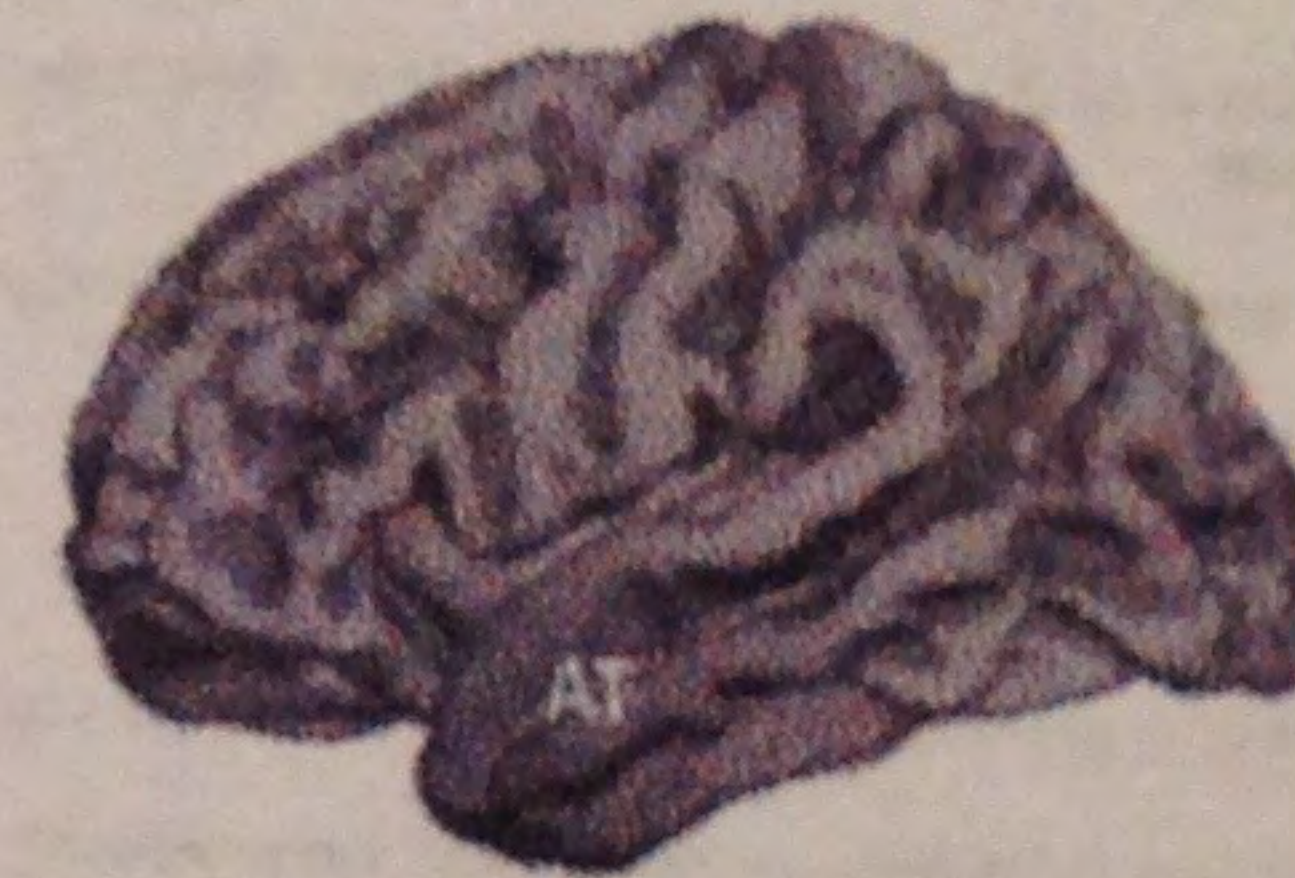
1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Imaging must show one or more of the following results:
   a. Predominant anterior temporal lobe atrophy
   b. Predominant anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET

III. Semantic variant PPA with definite pathology

Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:

1. Clinical diagnosis of semantic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g., FTLD-tau, FTLD-TDP, AD, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

The central feature is an abnormality of single word comprehension with relatively preserved grammar and fluency. Output is circumlocutory, occasionally uninformative and frequently paraphasic. Naming is severely impaired (TDP-43).

Semantic Processing

AT

PPA-S

DFC

TPC

A successful manager was referred at the age of 63 because of suspected depression. He had become socially withdrawn and less talkative, having trouble finding and recognizing words. He could not remember the names of vegetables or fruits and asked the meaning of words such as "square" and "wood." Subsequently he developed a fear of losing all his money and was forced to retire. He lost his warmth and laughed mechanically. Over the next 10 years, he developed increasing difficulty in speaking, did not talk spontaneously, and when forced, he spoke in verbal cliche's. He played bridge and only made occasional rule errors. He developed obsessions, including a habit of eating his food in a specific order. He never got lost. He did not understand others' feelings and made thoughtless, inappropriate comments. MMSE score was 24/30. He wrote only two words of his favorite cliche' without a verb, and when asked to complete his sentence, he asked what a sentence was, suggesting semantic loss. Verbal memory, visual memory and executive function were normal. He failed to name an elephant, a mouse, and a camel, indicating anomia and possibly semantic loss. Mental calculations were normal but he could not perform a multiplication on paper because he could not figure out the meaning of the mathematic symbols.

Brain magnetic resonance imaging (T2 axial, T2 sagittal, and T1 coronal) showing profound atrophy, left (arrow on sagittal image) worse than right, in both of the anterior temporal lobes, hippocampi, and amygdalae.

This patient developed classic symptoms and findings of SV. The fluent aphasia with profound anomia and loss of word meaning suggest left anterior temporal lobe pathology. Behavioral changes (social withdrawal and obsessions) are manifestations of pathology in the right temporal lobe, orbitofrontal cortex and ventromedial frontal lobe. Visuoconstructional and mathematic skills are preserved, indicating sparing of posterior cortical regions. SV involves the left more than the right temporal lobes (language difficulties are the earliest symptoms). When disease begins on the right, behavioral symptoms tend to be the earliest features.

Logopenic variant PPA

I. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA

Both of the following core features must be present:

1. Impaired single-word retrieval in spontaneous speech and naming
2. Impaired repetition of sentences and phrases

At least 3 of the following other features must be present:

1. Speech (phonologic) errors in spontaneous speech and naming
2. Spared single-word comprehension and object knowledge
3. Spared motor speech
4. Absence of frank agrammatism

II. Imaging-supported logopenic variant diagnosis

Both criteria must be present:

1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Imaging must show at least one of the following results:
   a. Predominant left posterior perisylvian or parietal atrophy on MRI
   b. Predominant left posterior perisylvian or parietal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET

III. Logopenic variant PPA with definite pathology

Clinical diagnosis (criterion 1 below) and either criterion 2 or 3 must be present:

1. Clinical diagnosis of logopenic variant PPA
2. Histopathologic evidence of a specific neurodegenerative pathology (e.g. AD, FTLD-tau, FTLD-TDP, other)
3. Presence of a known pathogenic mutation

Impaired single-word retrieval in spontaneous speech (speech fluency interrupted by word-finding pauses) and phonemic paraphasias

Impaired repetition of sentences and phrases

Naming is impaired but not as severely as in PPA-S

FTLD-FUS

FTLD-TDP

ALS-TDP

FTLD-tau

MAPT mutations

FTLD-MND

TARDBP mutations

GRN mutations

Other

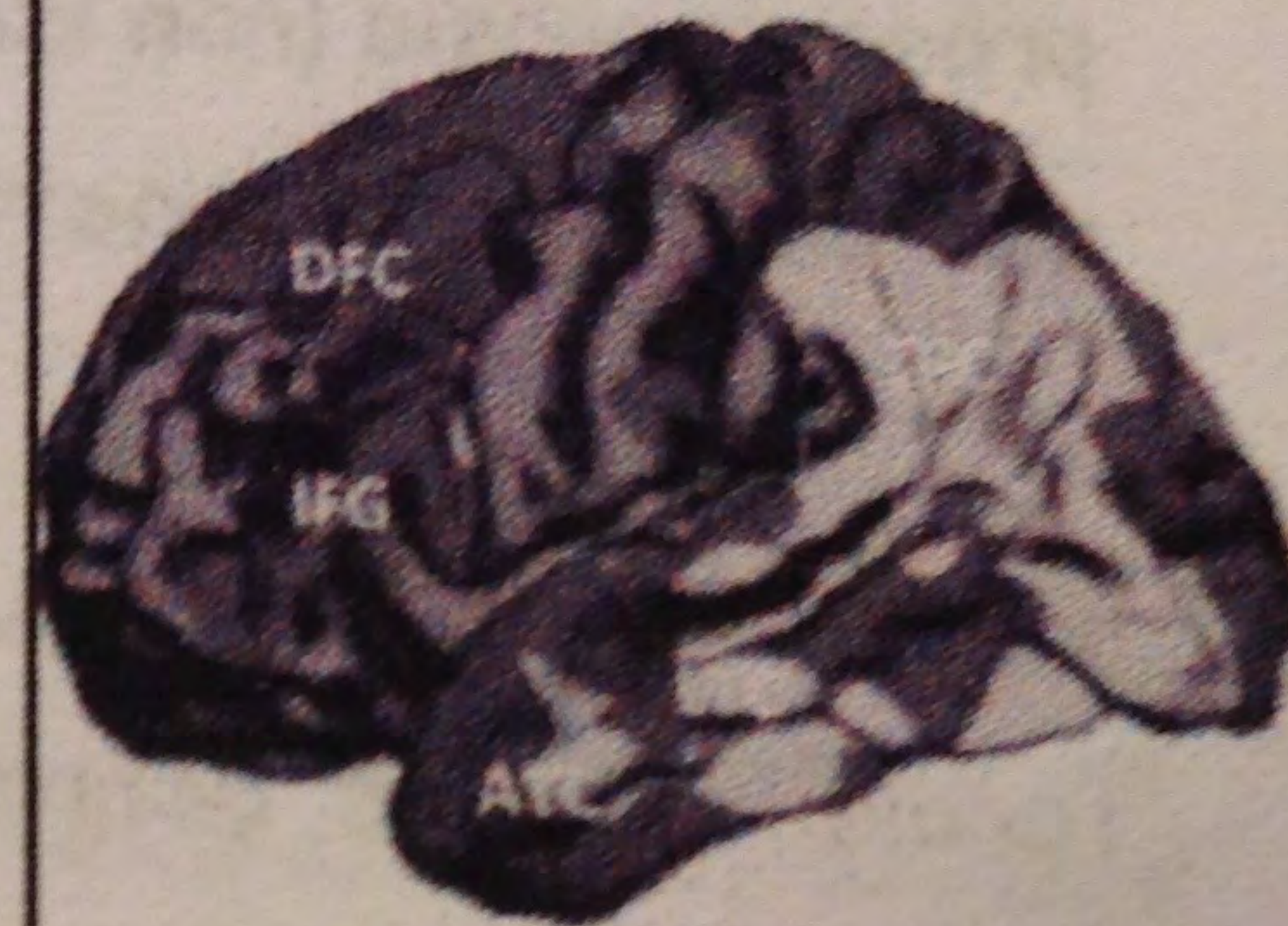
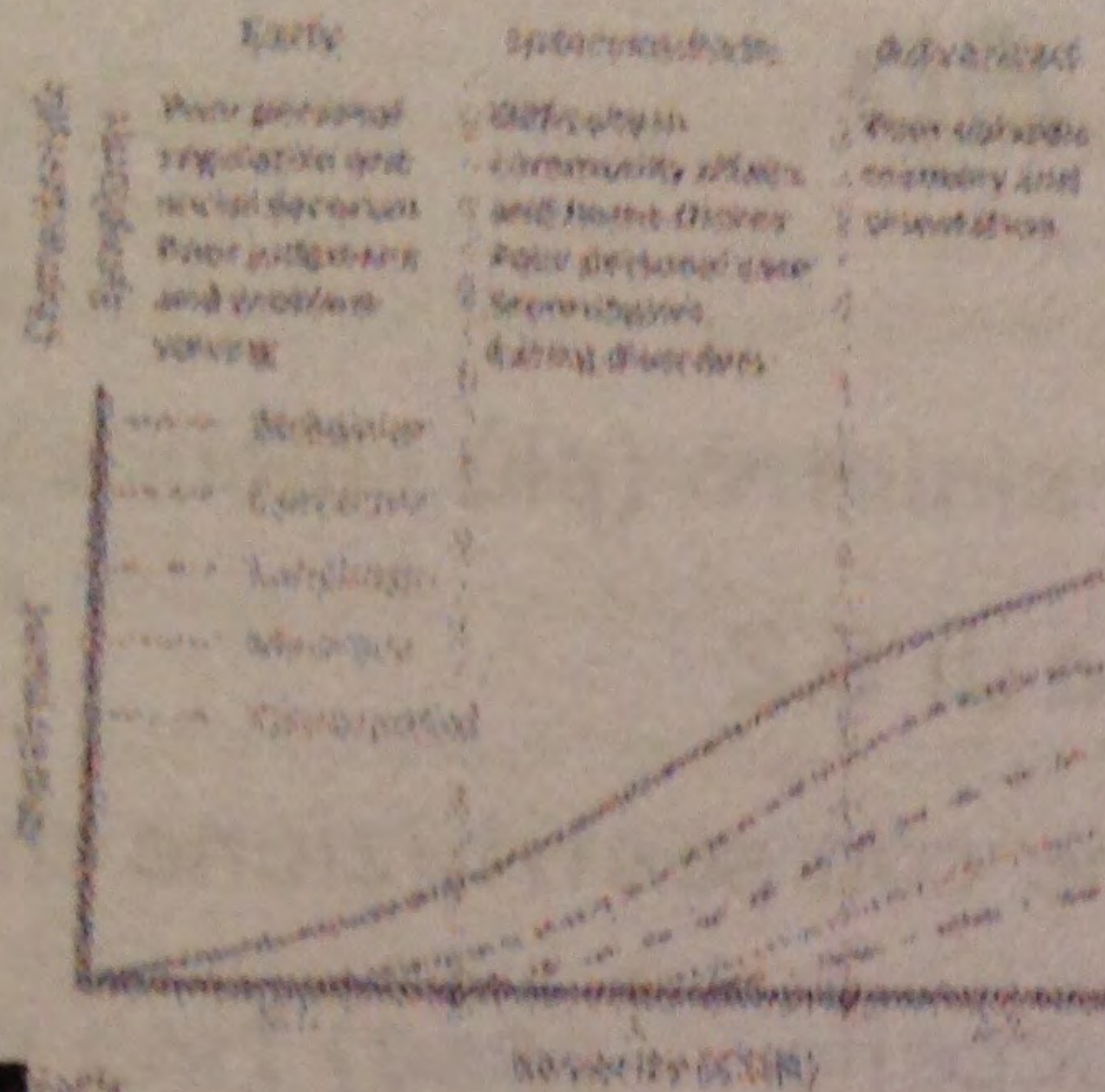
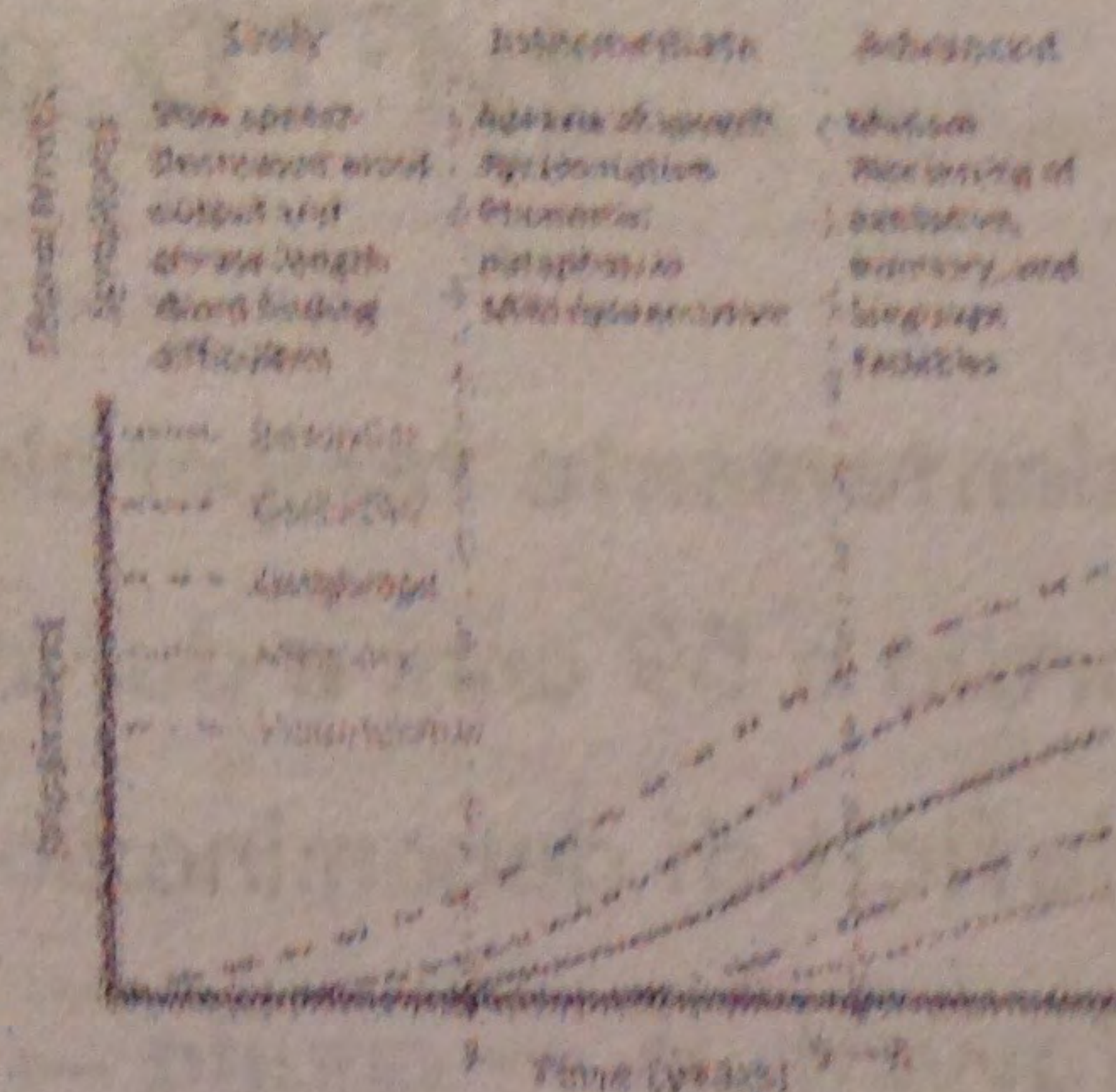
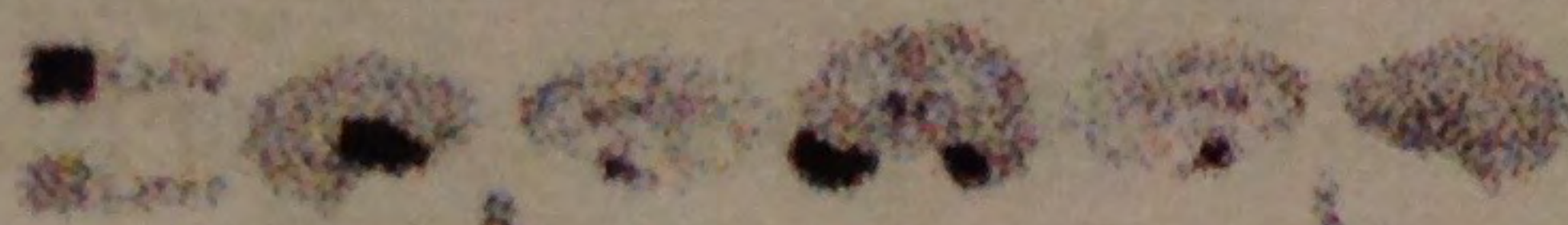
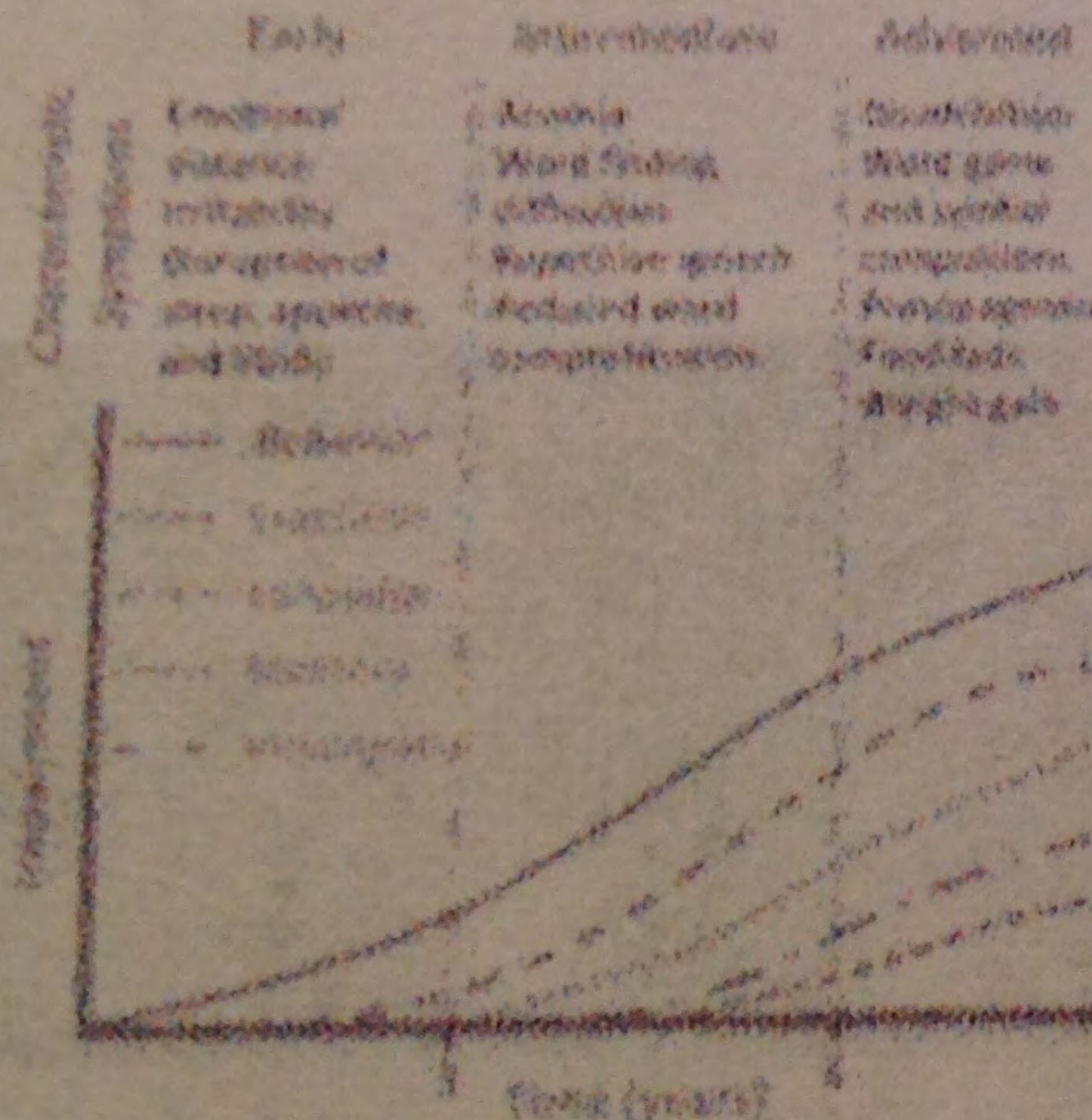
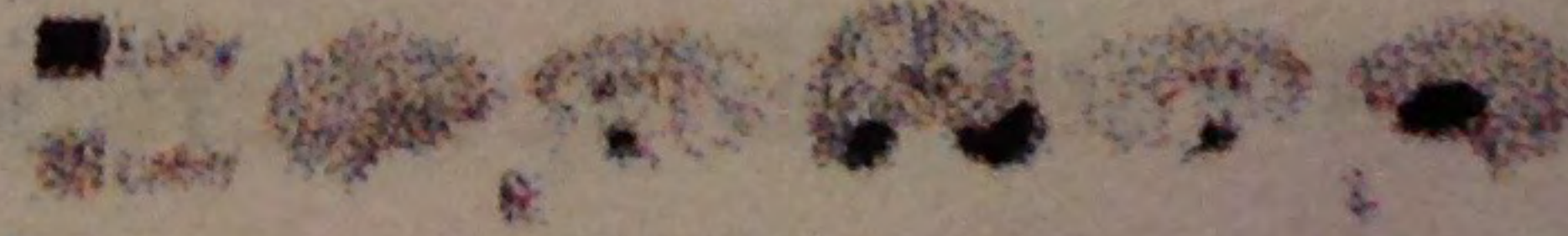
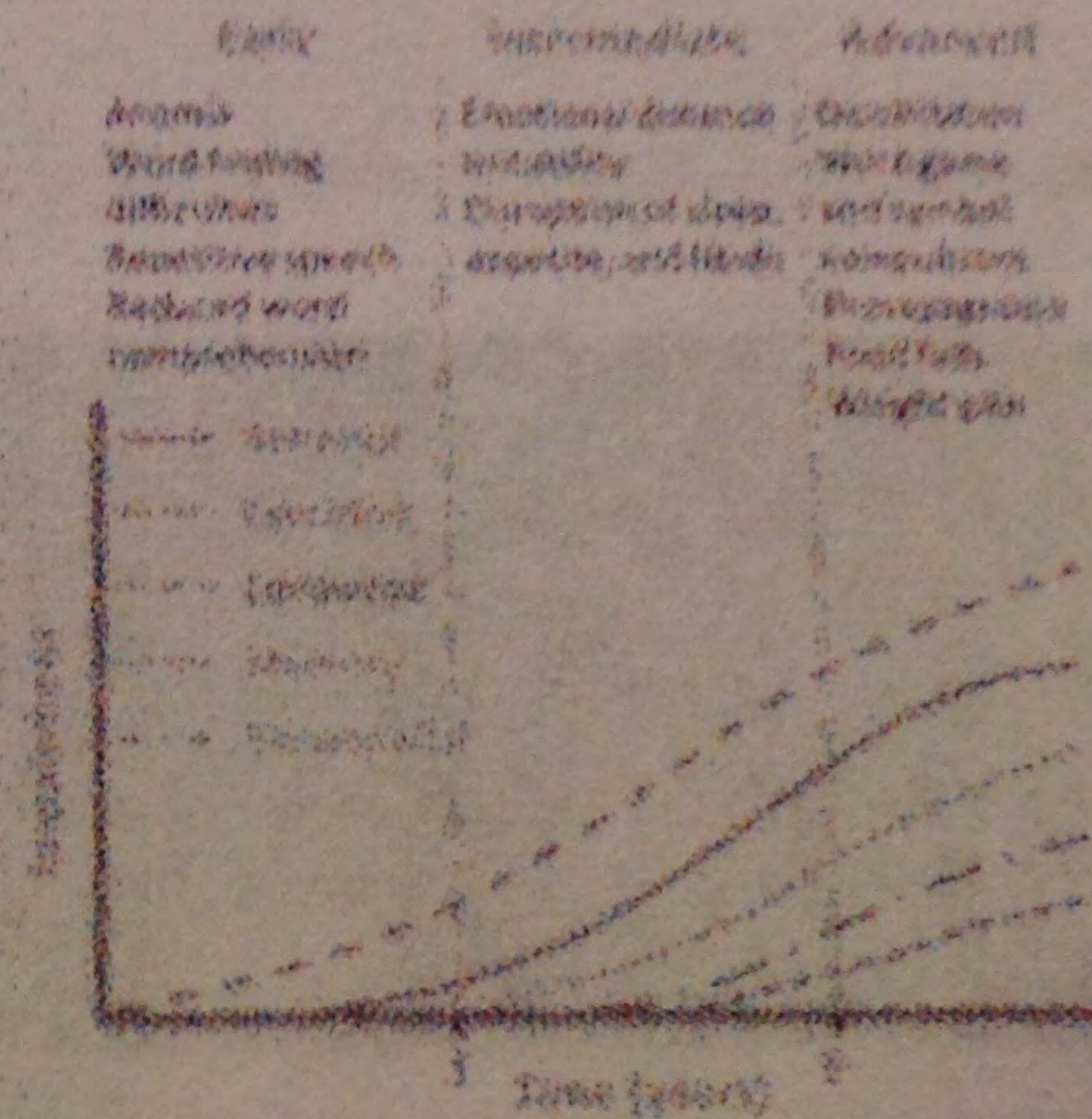
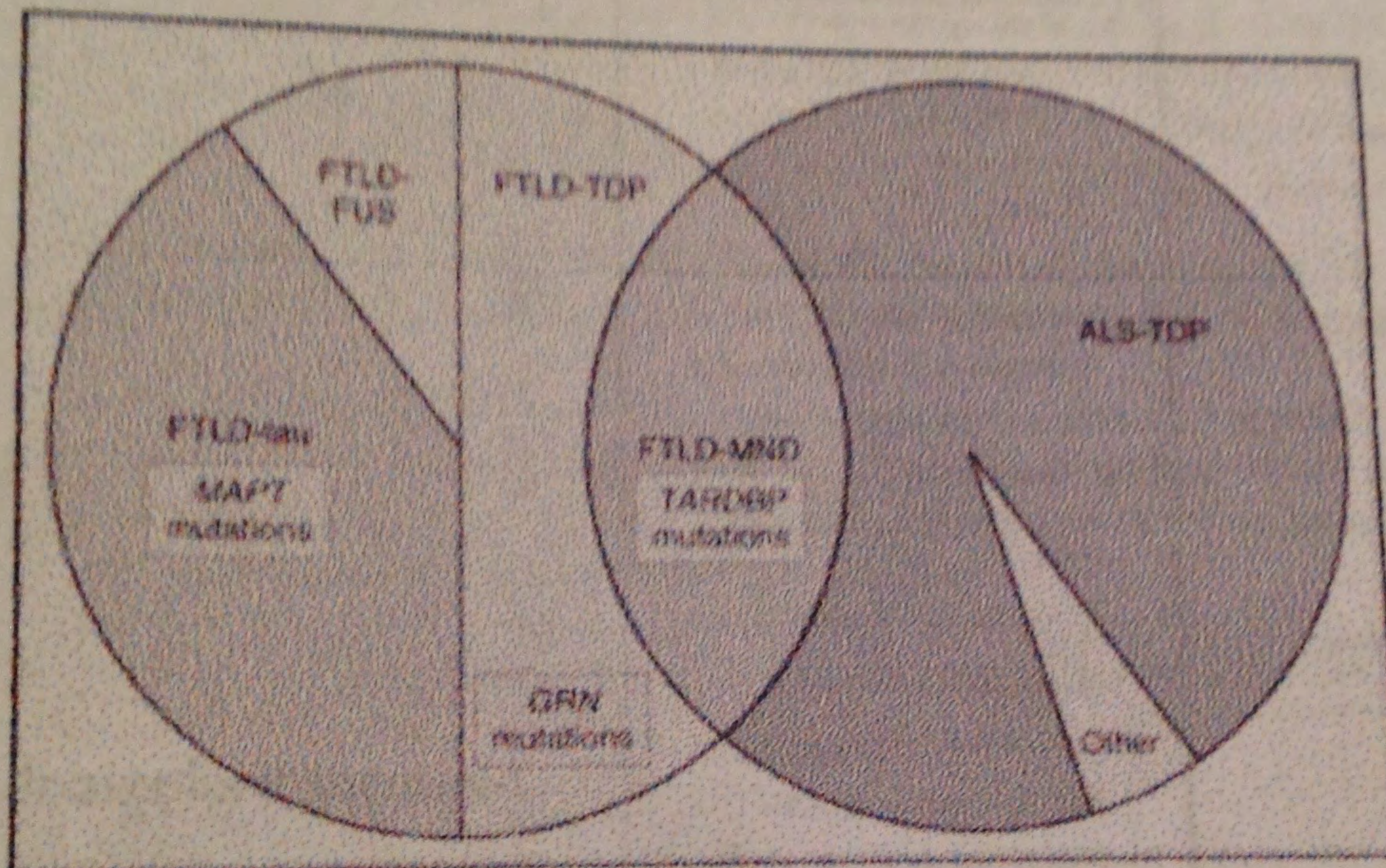
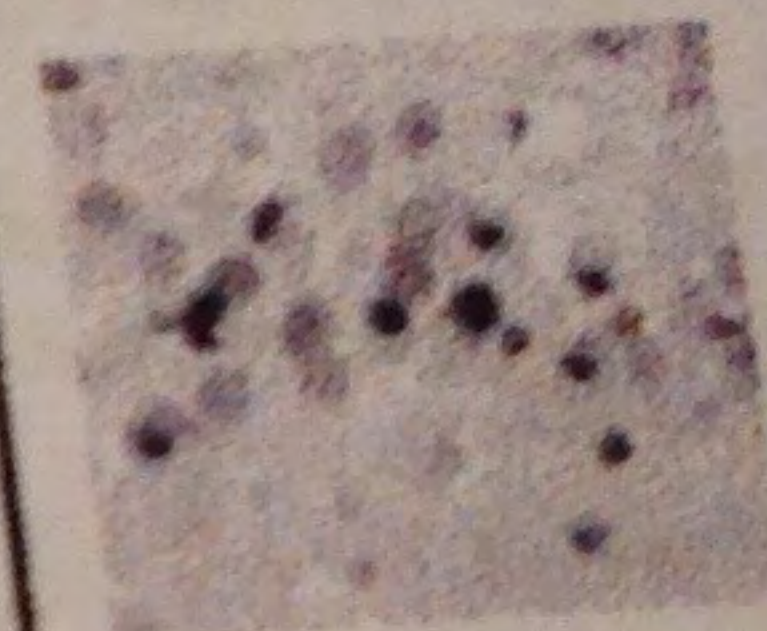
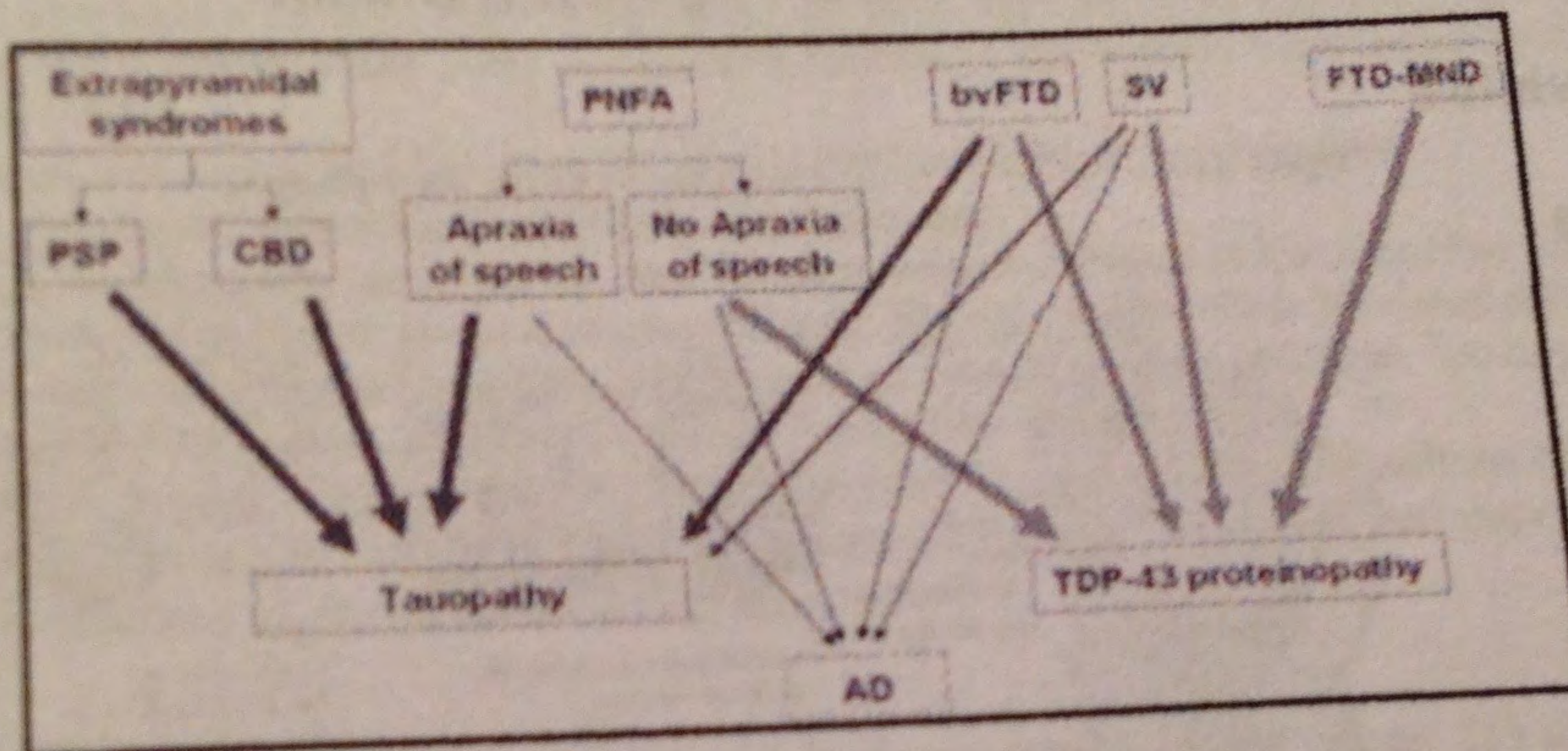
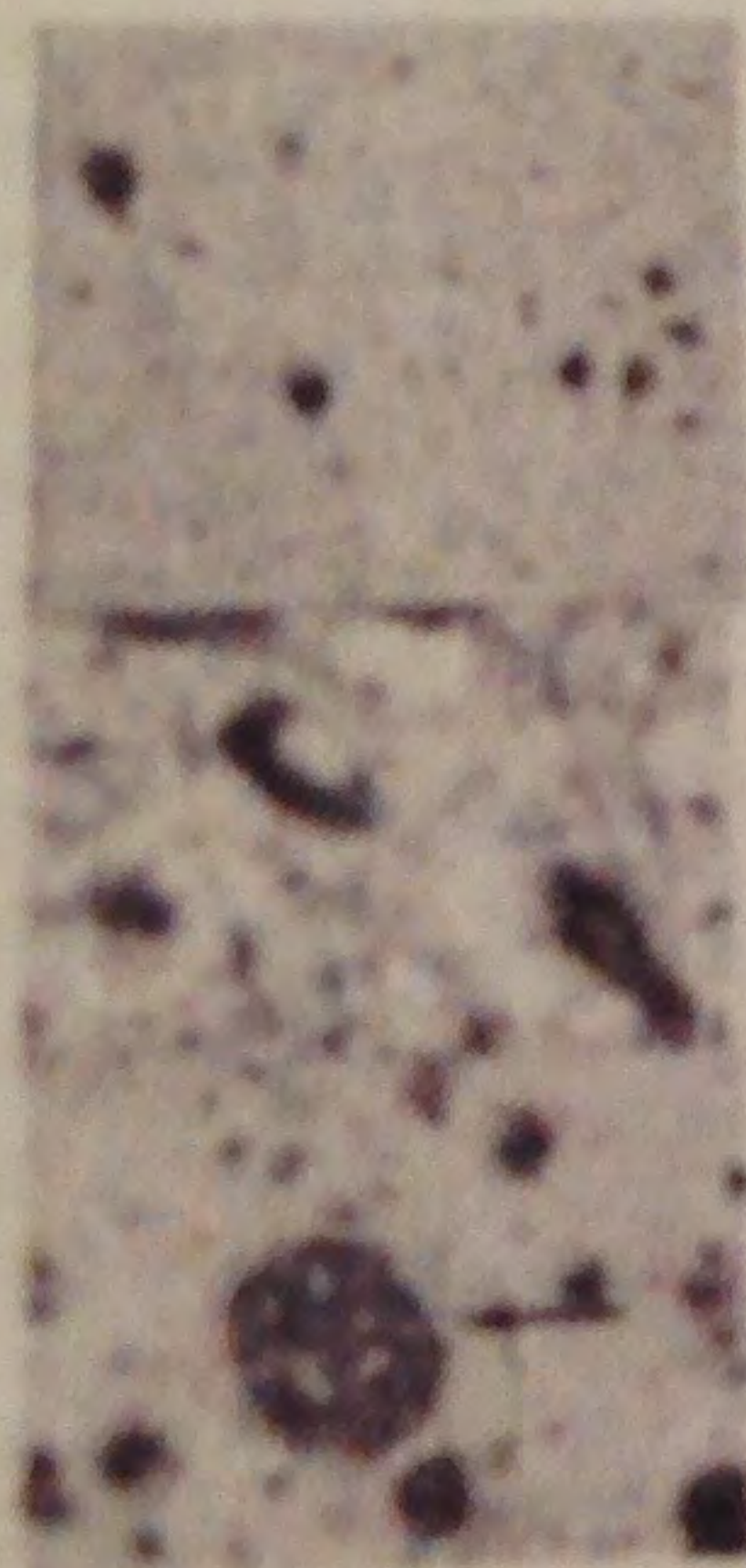



Fig. 56.9 Genetics of frontotemporal dementia (FTD) and amyotrophic lateral dementia (ALS) TDP-43 positive pathology, seen in the vast majority of ALS cases and in 50% of FTD cases, is the result of TARDBP or GRN mutations. The second most common genetic cause for FTD is MAPT gene utations. A smaller portion of cases present with FUS gene mutations and inclusions.

Clinical variants of frontotemporal degeneration (FTD), related disorders and specific proteinopathies (arrow thickness depicts strength of association)

Extrapyramidal syndromes
PNFA
bvFTD
SV
FTD-MND
PSP
CBD
Apraxia of speech
No Apraxia of speech
Tauopathy
TDP-43 proteinopathy
AD

bvFTD is associated with tauopathy in half the cases, with TDP-43 proteinopathy in the other half, and rarely with AD pathology

SV is associated with TDP-43 proteinopathy, less commonly with tauopathy, and rarely with AD.

PNFA = progressive nonfluent aphasia; bvFTD = behavioral variant of frontotemporal degeneration; SV = semantic variant of primary progressive aphasia; FTD-MND = frontotemporal degeneration with motor neuron disease; PSP = progressive supranuclear palsy; CBD = corticobasal degeneration; AD = Alzheimer disease; TDP-43 = TAR DNA-binding protein

PICK COMPLEX: FTLD-CBD, FTLD-PSP

Parkinsonian Dementias

α-synucleinopathies

MSA
[motor]

PDD
[motor]

DLB
[psychiatric, cognitive, or motor]

tauopathies

amyloidopathies

AD
[cognitive]

PSP
[motor]

CBD
[motor or cognitive]

FTLD
[behavioral or language]

[initial sign / symptom]

Seconda causa di demenza degenerativa con esordio dopo i 65 anni

Deficit attenzione, visuospaziali, disturbi cognitivi fluttuanti

Allucinazioni visive

Parkinsonismo

Cadute frequenti

Sincopi

Sensibilità a neurolettici

Depressione

REM-SBD

(combattivi e violenti

Durante il sonno)

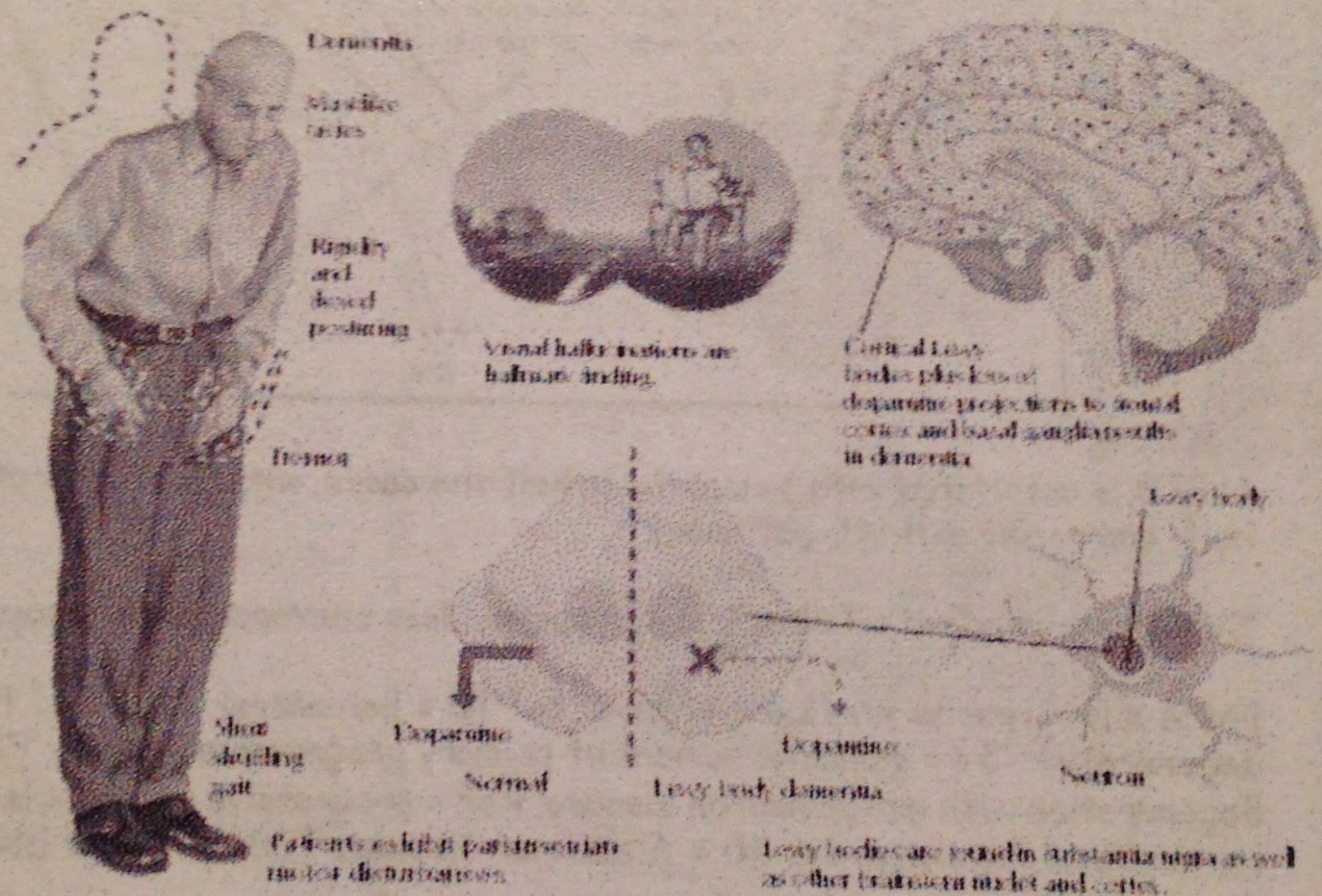
Figure 33-1

Dementia With Lewy Bodies

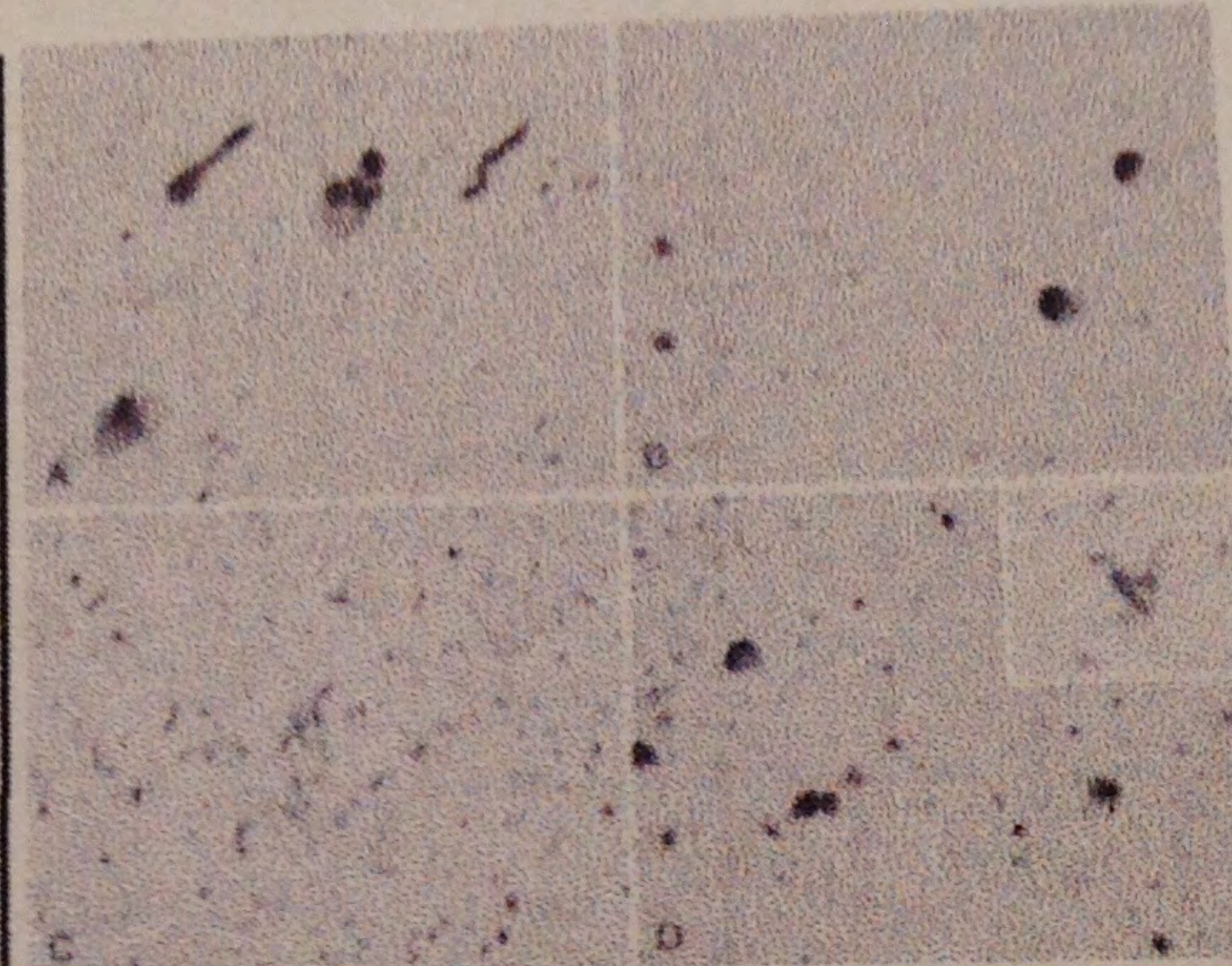
Visual hallucinations are hallmark finding.

Patients exhibit parkinsonian motor disturbances.

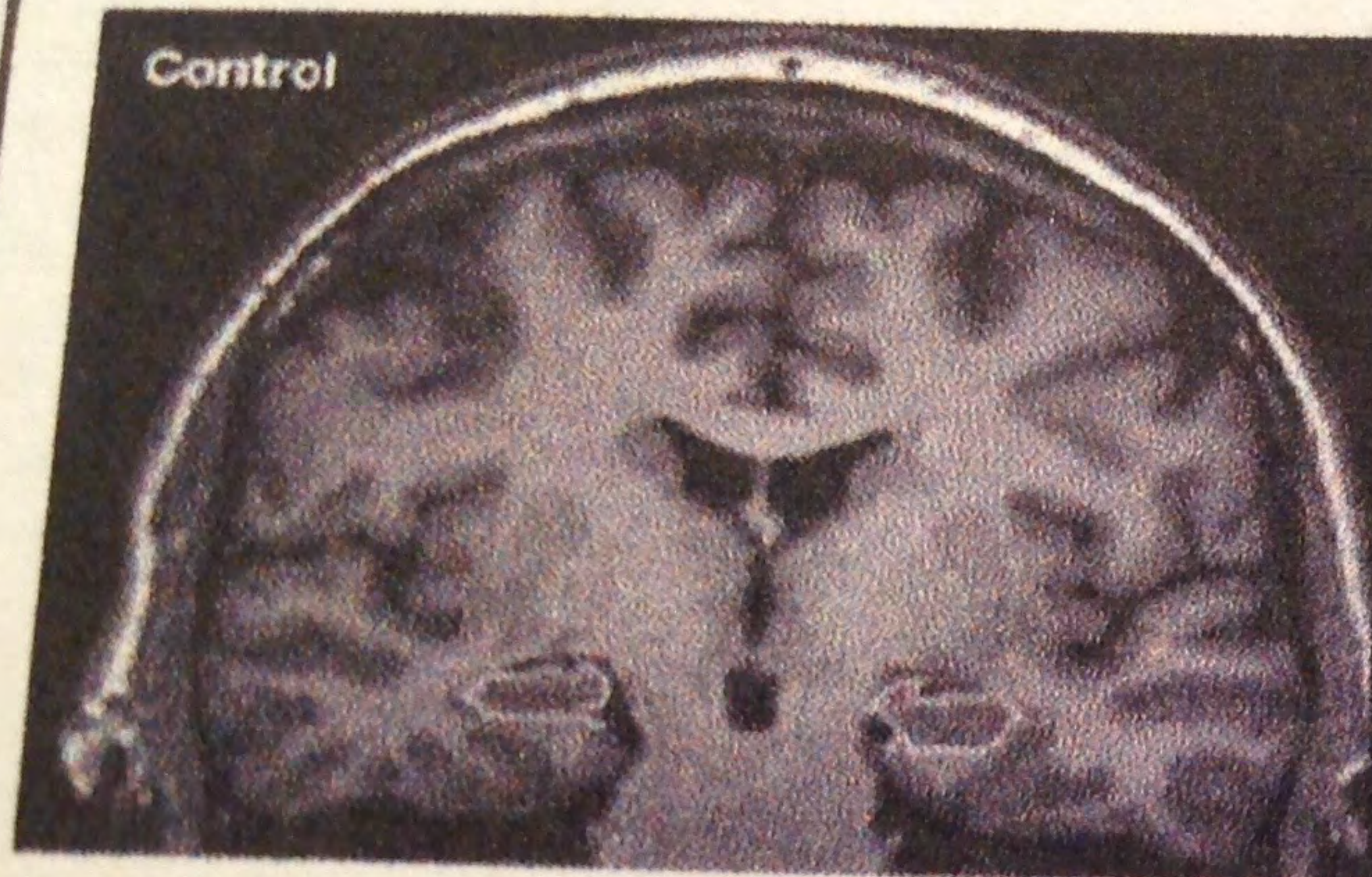
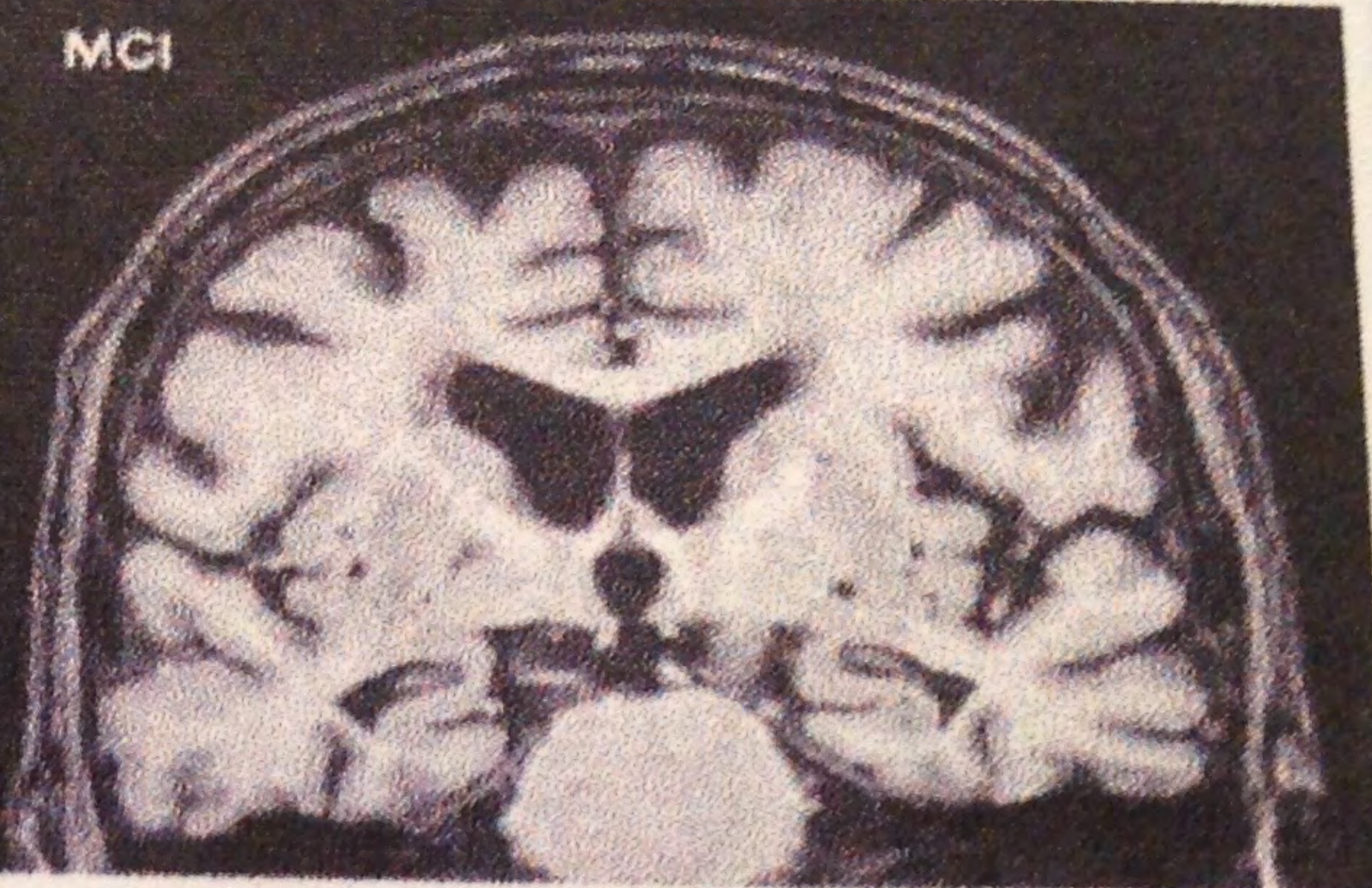
Lewy bodies are found in substantia nigra as well as other brainstem nuclei and cortex.

Clinical features of LBD

- **Cognitive Impairment**
  - Varying degrees of memory impairment
  - Verbal blocking
  - Executive dysfunction
  - Bradyphrenia
  - Spatial/geographic disorientation
  - Visual misidentification
  - Fluctuations
- **Neuropsychiatric Features**
  - Visual hallucinations
  - Illusions
  - Delusions
  - Capgras syndrome
  - Depression
  - Anxiety
  - Auditory, tactile, or olfactory hallucinations
  - Agitation or aggressive behavior (usually late in the course if present at all)

- **Motor Dysfunction**
  - Tremor (often postural and symmetric)
  - Bradykinesia
  - Rigidity
  - Shuffling gait
  - Stooped posture
  - Difficulty with fine motor skills
  - Masked facies
- **Sleep Disorders**
  - REM sleep behavior disorder (RBD)
  - Excessive daytime somnolence (EDS)
  - Insomnia
  - Obstructive sleep apnea (OSA)
  - Central sleep apnea (CSA)
  - Restless legs syndrome (RLS)
  - Periodic limb movements in sleep (PLMS)
- **Autonomic Dysfunction**
  - Orthostatic hypotension
  - Impotence
  - Urinary incontinence
  - Constipation

A B C D

Neuropathological diagnosis

- **Essential for Diagnosis of DLB**
  - Lewy bodies
- **Associated but not Essential**
  - Lewy-related neurites
  - Plaques
  - Neurofibrillary tangles
  - Regional neuronal loss, especially brain stem and nucleus basalis of Meynert
  - Spongiform change and synapses loss
  - Neurochemical abnormalities and neurotransmitter deficits

Control

MCI

Alzheimer

DLB

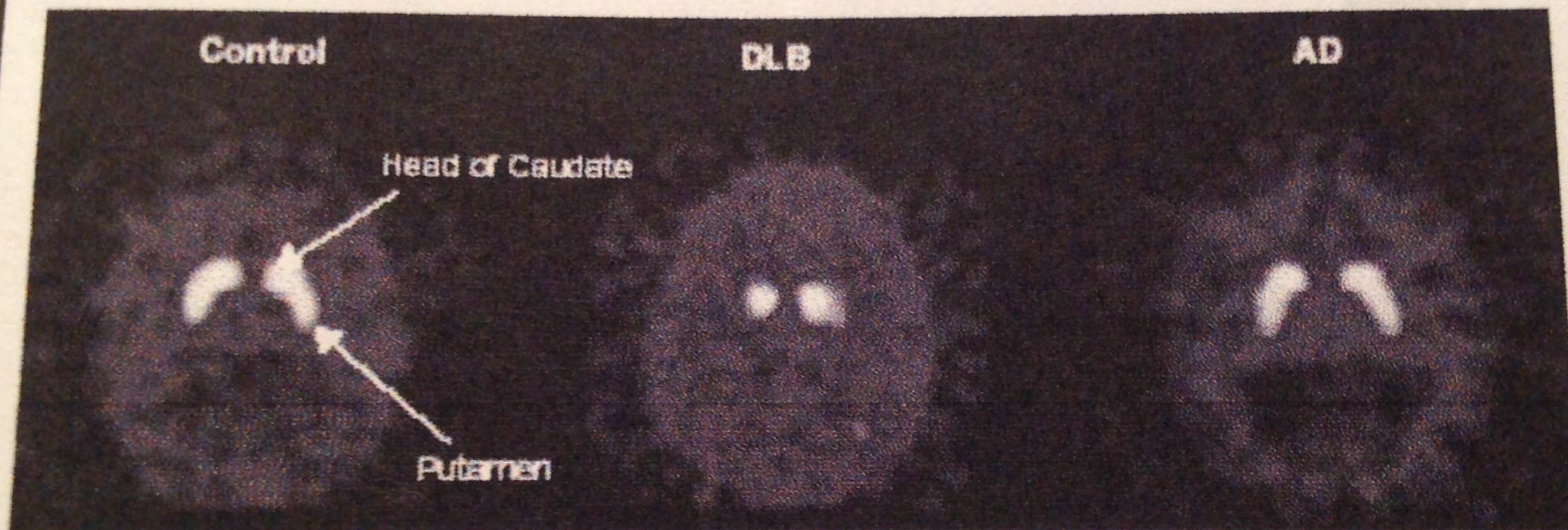
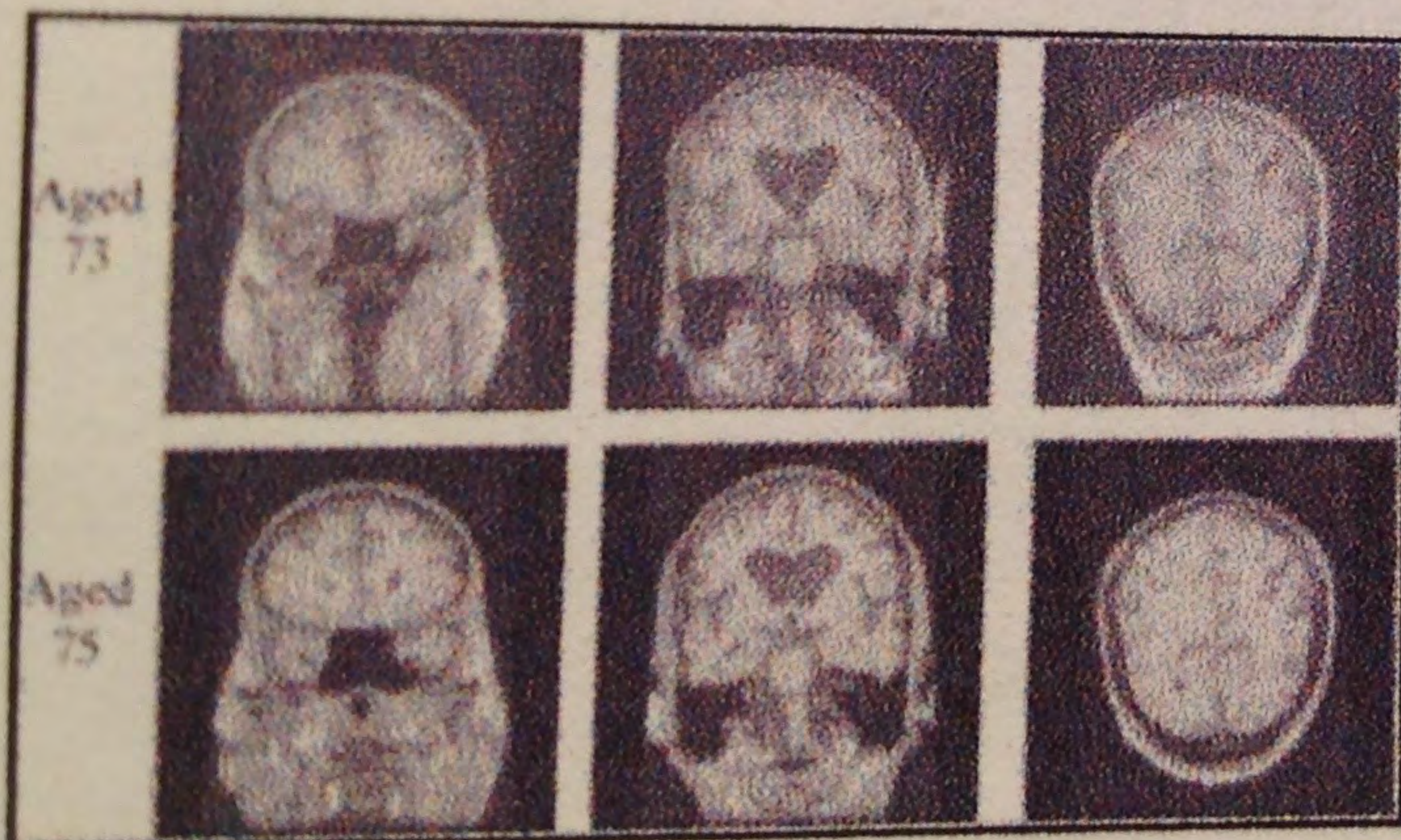



Figure 2. SPECT images of the dopamine transporter at the level of the striatum by use of fluoropropyl-CIT show striking reduction of activity in DLB compared with normal activity in Alzheimer's disease and normal ageing. Images courtesy of Prof J T O'Brien.

A right-handed male physician began exhibiting cognitive, language, and gait difficulties at age 72. His difficulties with counseling patients and writing prescriptions led to retirement at age 73. He had great difficulties expressing his thoughts, often forgetting what he was saying midsentence. He was forgetful for recent events, could not do calculations, and made incorrect turns while driving. His thought processes and walking were slower. His insight into his symptoms was remarkably keen. He stated that he had developed dressing apraxia. His symptoms began insidiously, and although progressive over time, his wife noted that his functional abilities fluctuated, within hours or days.

His past medical history was notable for alcohol abuse in the past and depression. He referred impotence for the past 10 years and, more recently, near-syncopal episodes upon standing.

MMSE at age 73 revealed a score of 25 out of 30. There was no evidence of apraxia or aphasia. Blood pressure was 170/102 mm Hg while sitting and 118/82 mm Hg while standing. There was limitation of upgaze on extraocular movement testing, subtle hypomimia, mildly decreased alternating motion rates of the fingers and hands, and a mild symmetric postural tremor.
EEG showed moderately severe dysrhythmia and delta slowing. Neuropsychometric testing showed impairment in verbal fluency and visuospatial functioning, yet preserved intelligence and memory.

Coronal T1-weighted MRI at ages 73 (top row) and 75 (bottom row). Note the minimal cerebral cortical and hippocampal atrophy and lack of significant progressive atrophy on these images. Mild ventricular enlargement,

His wife noted that beginning 9 years ago, he exhibited nocturnal behaviors in which he vigorously shook limbs, as if he were "acting out his dreams." When awakened, he often described being chased or attacked by people or animals.

Polysomnography showed increased electromyographic tone and two brief episodes of vigorous shaking movements in one hand during REM sleep, thus demonstrating the typical manifestations of REM sleep behavior disorder (RBD).

Carbidopa/levodopa was given and his parkinsonian symptoms and signs improved.

Months later he developed visual hallucinations and delusions.

He was brought to the hospital emergency department, and to manage his escalating psychosis and agitation, 2 mg haloperidol were given intramuscularly. Shortly thereafter he developed marked hypersomnolence, and generalized rigidity. With gradual titration of quetiapine, his cognition and psychosis improved over a period of weeks, although moderate rigidity persisted.

Over the subsequent 2 years, his cognitive, neuropsychiatric, and motor difficulties changed minimally. At one point he stated, "I clearly meet criteria for dementia, but my psychosis and depression have remained in check. My orthostatism is my most troubling issue now."

This case illustrates several key concepts in DLB phenomenology, including: (1) many of the clinical, neuropsychological, electrophysiologic, and radiologic features are qualitatively different from those associated with typical AD; (2) the clinical features of DLB are often preceded by RBD by years or decades; (3) depression and autonomic dysfunction may precede the development of cognitive impairment and parkinsonism; (4) conventional neuroleptics should be avoided in patients with DLB; (5) insight is often relatively preserved in DLB patients; and (6) DLB patients can enjoy a reasonable quality of life for many years.

Possible conditions and disorders that may evolve into the full constellation of features characteristic of dementia with Lewy bodies

Mild Cognitive Impairment (MCI)
? Amnestic
? Single Nonmemory-Domain MCI
? Multiple Domain MCI

REM Sleep
Behavior Disorder

Visual
Hallucinations

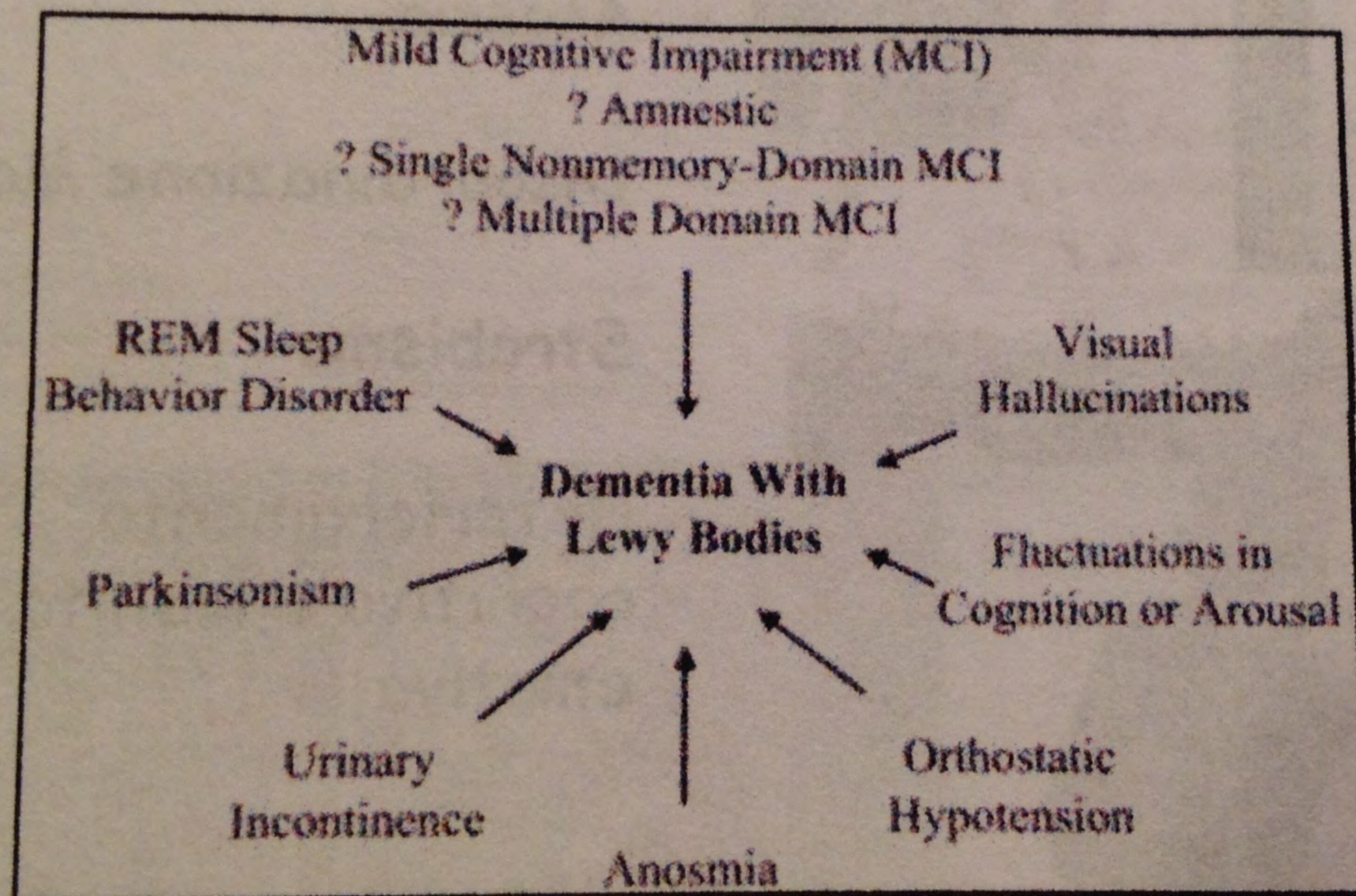
**Dementia With
Lewy Bodies**

Parkinsonism

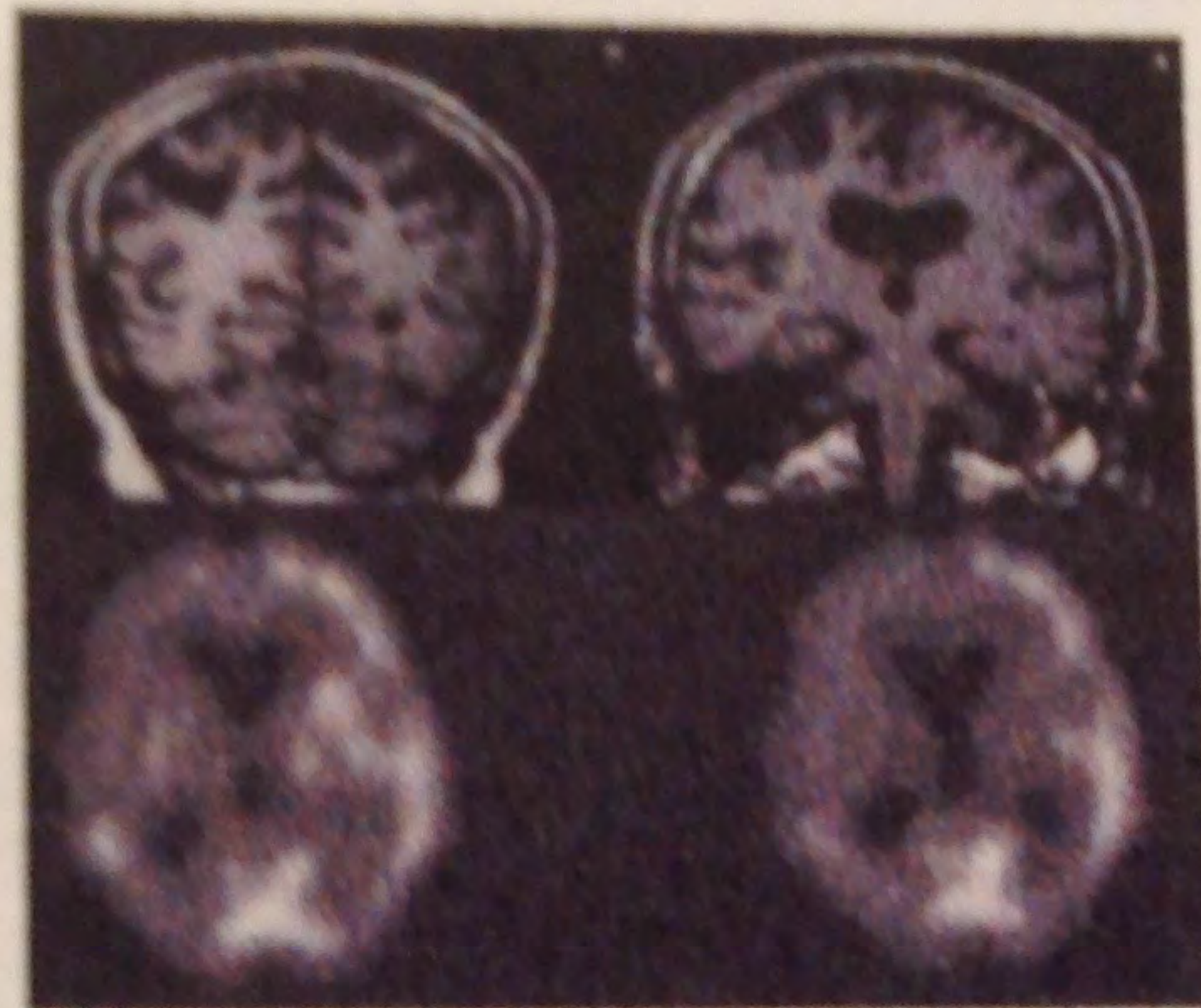
Fluctuations in
Cognition or Arousal

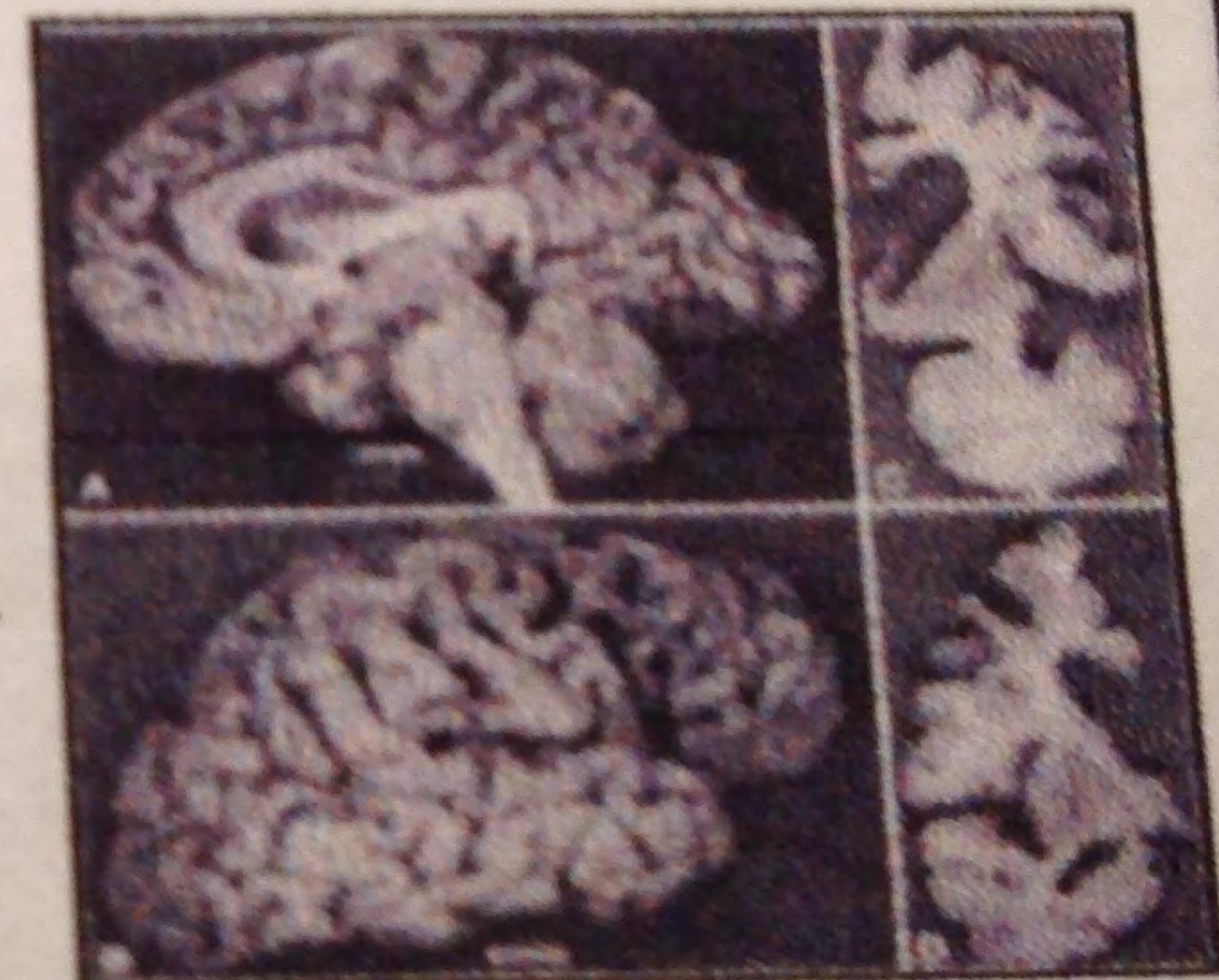
Urinary
Incontinence

Orthostatic
Hypotension

Anosmia

Corticobasal Degeneration

Clinical Diagnostic Criteria

- **History and Presentation**
  - Asymmetric presentation
  - Insidious onset and gradual progression
  - No sustained response to dopaminergic treatment
- **Motor Symptoms**
  - Akinetic-rigid syndrome
  - Myoclonus
  - Dystonia
- **Sensory-Motor Symptoms**
  - Apraxia
  - Alien limb syndrome
  - Cortical sensory loss
- **Cognitive Symptoms**
  - Signs of frontal executive dysfunction*
  - Visuospatial and number processing deficits
  - Language impairment, nonfluent progressive aphasia

Coronal MRI images and axial SPECT images in a patient with corticobasal degeneration. MRI shows bilateral frontal and parietal atrophy, and SPECT shows asymmetric left-sided frontoparietal and basal ganglia hypoperfusion.

Distonic posture of the hands

A- Superior frontal and parietal atrophy and thinning of the corpus callosum
B- Frontal atrophy most marked in premotor cortex
C- Enlarged frontal horn and flattening of the head of the caudate nucleus
D- Atrophy of dorsal frontal lobe and sparing of the hippocampus
AB- Tau-positive inclusions in oligodendrocytes and neurons

PDD

- **Probable Parkinson Disease With Dementia**

  Core features

  a. Diagnosis of PD according to Queen Square Brain Bank criteria

  b. Dementia with insidious onset and slow progression developing within the context of established PD

  Associated features

  Cognitive. Impairments in more than one of the following cognitive domains: attention, executive functions, visuospatial functions, and memory recall that usually improves with cueing

  Behavioral. One or more features support the diagnosis: apathy, depression, anxiety, hallucinations (usually visual), delusions, and excessive daytime sleepiness

- **Possible Parkinson Disease With Dementia**

  a. and b. as above. Atypical profile of cognitive impairments such as aphasia or preserved attention; behavioral symptoms may or may not be present

PD = Parkinson disease.

Reprinted with permission from [illegible]

MSA

- A sporadic, progressive, adult (>30 years)-onset disease characterized by:

  Autonomic failure involving urinary incontinence with erectile dysfunction in males or an orthostatic decrease of blood pressure within 3 minutes of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic *and*

  Poorly levodopa-responsive parkinsonism *or*

  A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction

Reprinted with permission from Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670-676.

PSP

- **Probable Progressive Supranuclear Palsy**

  a. Gradually progressive disorder

  b. Onset at age 40 years or older

  c. Vertical supranuclear palsy (upward or downward gaze) and marked postural instability and fall in the first year of symptom onset

- **Possible Progressive Supranuclear Palsy**

  a. and b. as above. Either: vertical supranuclear palsy or both slowing of vertical saccades and marked postural instability with falls in the first year of symptom onset

Reprinted with permission from Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47(1):1-9.

Kuru (tremore)

Atassia

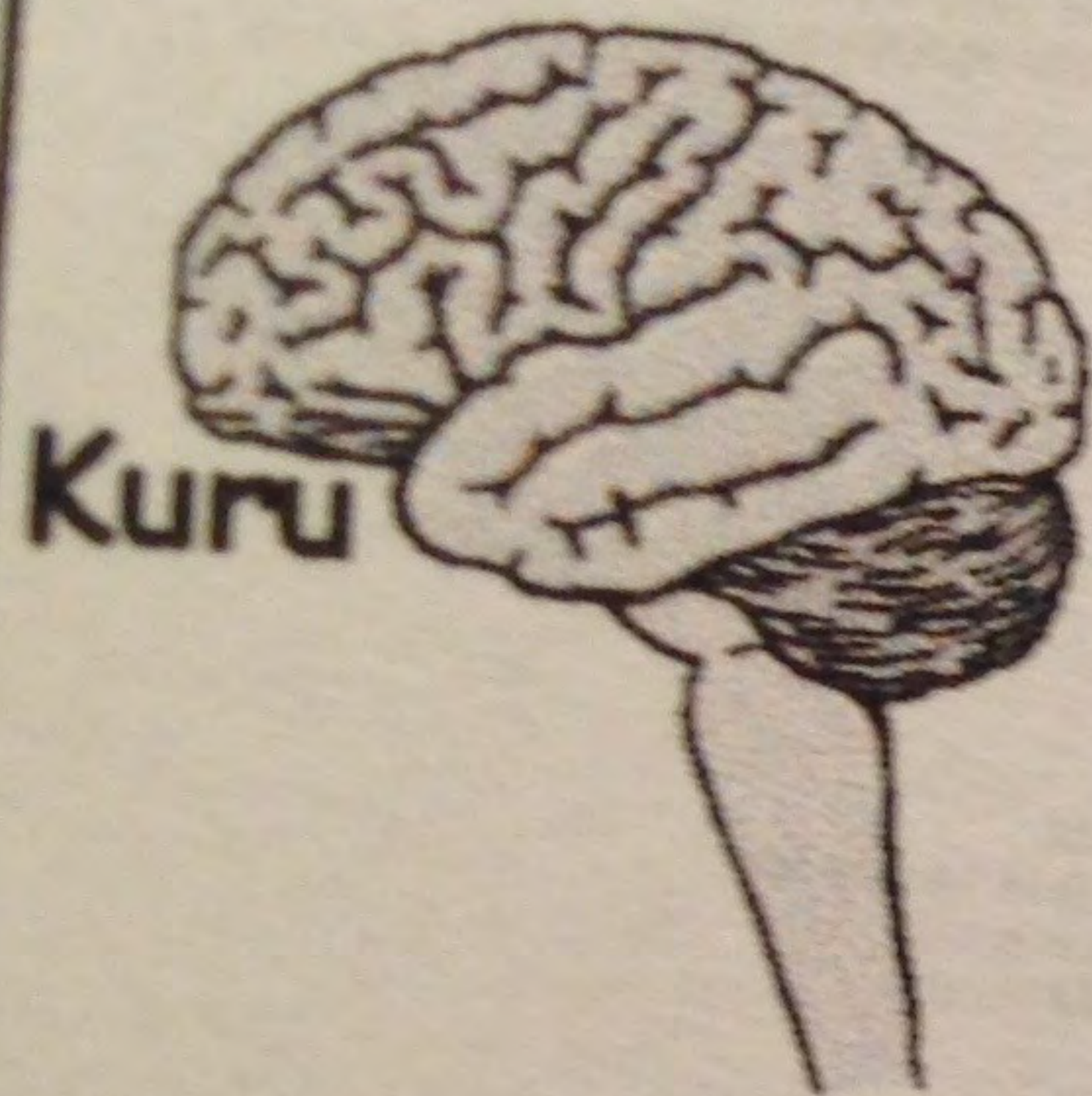
Incoordinazione Motoria

Strabismo

Deterioramento cognitivo e labilità emotiva

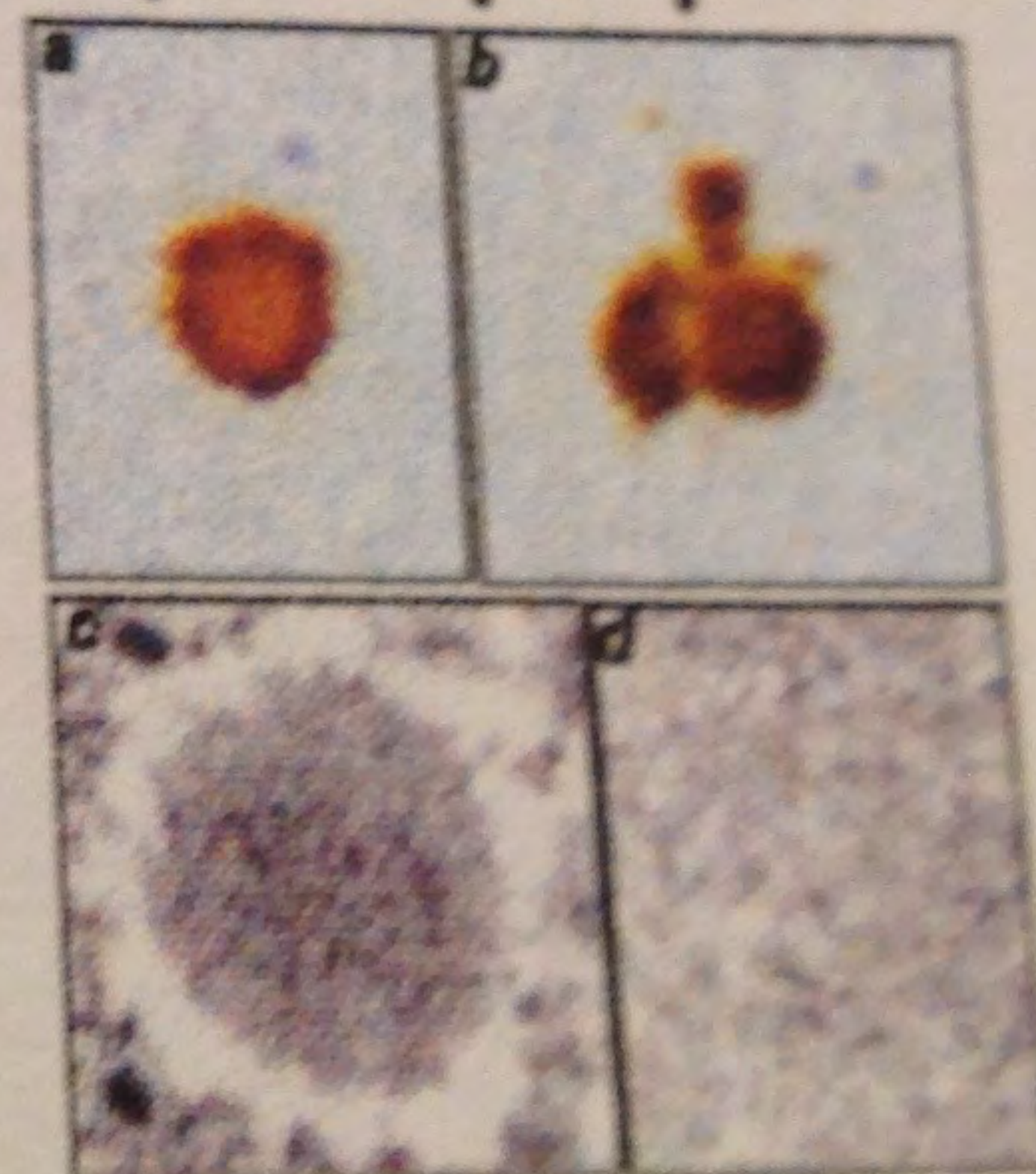
(Foto da: The Laughing Death di V. Zigas)

Prion diseases: interspecies transmission

Kuru

Transmission by intracerebral inoculation

(Gajdusek 1966)

Spongiosis, gliosis, amyloid plaques

a b c d

Epide

BSE

Wells, 19

Epidemics: today

BSE

vCJD

Chronic Wasting Disease

Wells, 1987

Will, 1996

Williams, 1980

Peak exposure in human food chain

vCJD phenotype (codon 129 MM homozygotes)

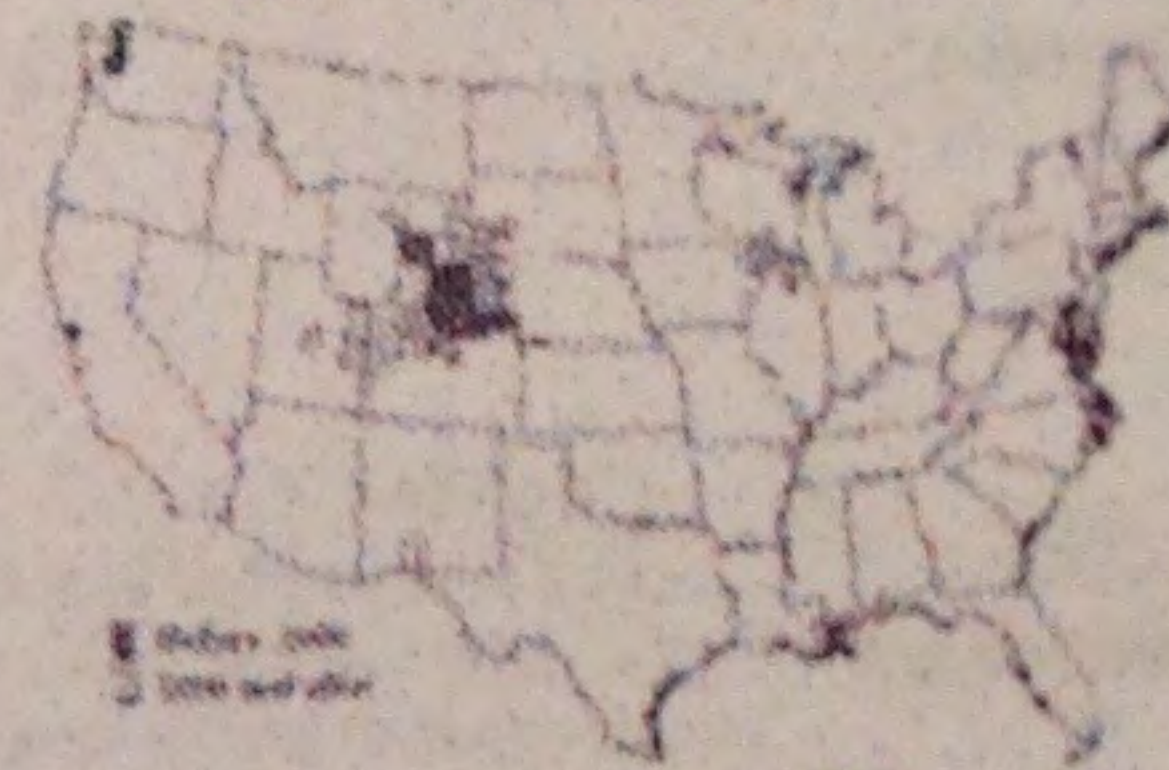
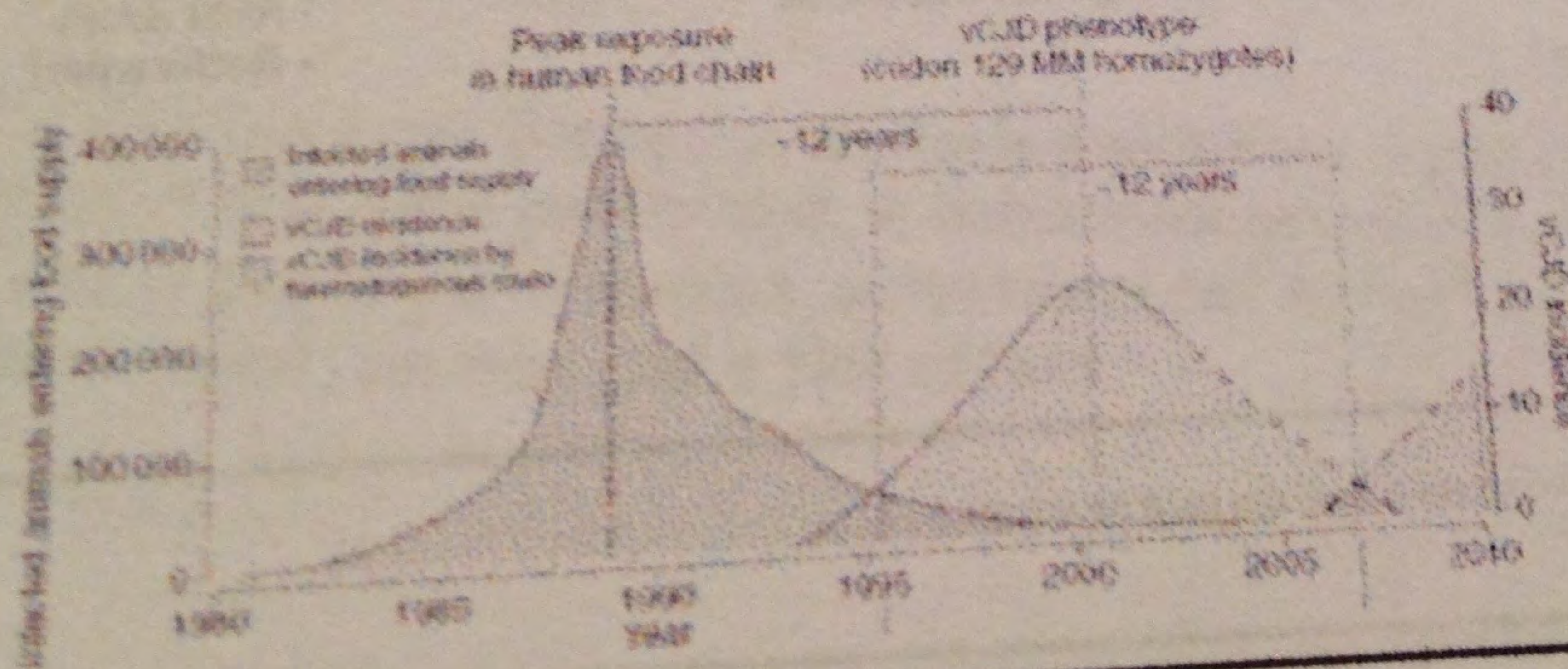
~12 years

~12 years

Infected animals entering food supply

vCJD incidence

Year

vCJD incidence

Clinical Features	Variant CJD	Sporadic CJD
Mean age of onset	29 years	60 years
Length of survival	14 months	4 months
Early psychiatric symptoms	Common	Unusual
Painful sensory symptoms	Common	Rare
Later cerebellar ataxia	All	Many
Dementia	Commonly delayed	Typically early
Electroencephalogram	Non-specific slowing	Biphasic and triphasic periodic complexes
MRI*	Signal in pulvinar region of thalamus	Signal in basal ganglion and putamen
Cerebrospinal fluid	14-3-3 concentration high in 50% of patients	14-3-3 concentration high in most patients
Histopathology of brain	Many florid plaques	No amyloid plaques
Immunostaining of tonsils	Positive	Negative
Polymorphism at codon 129	All homozygotes (M/M)	Homozygosity and heterozygosity

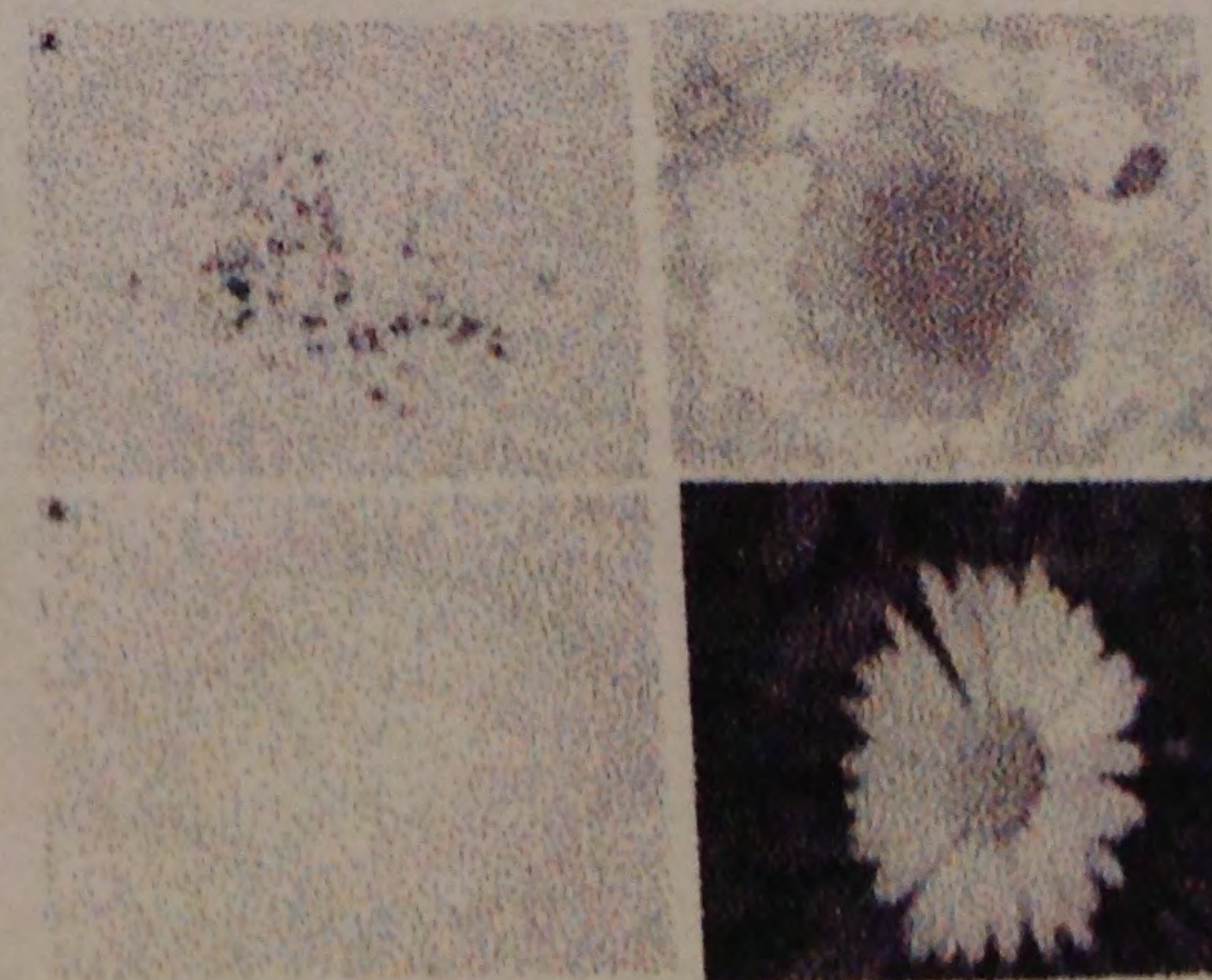
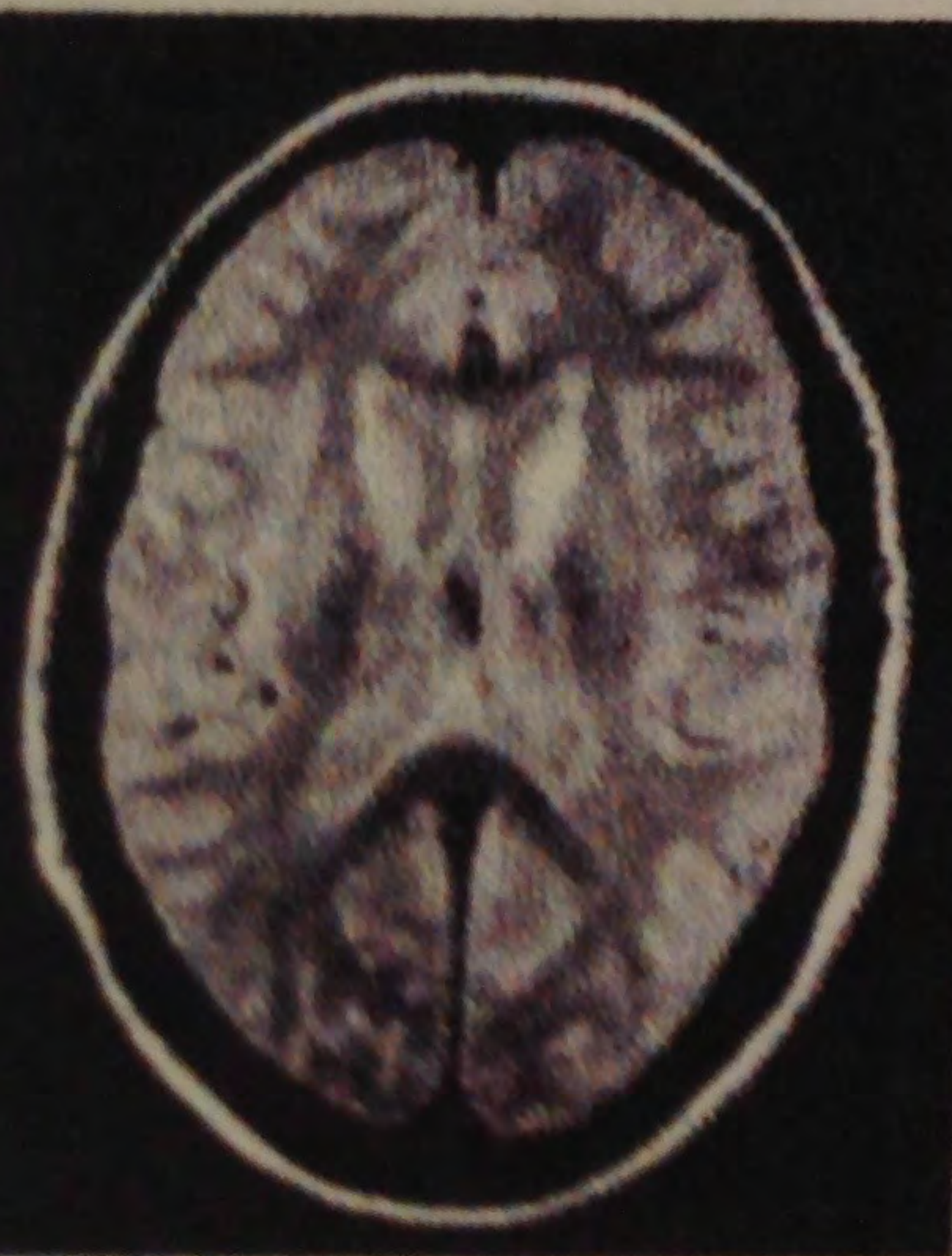
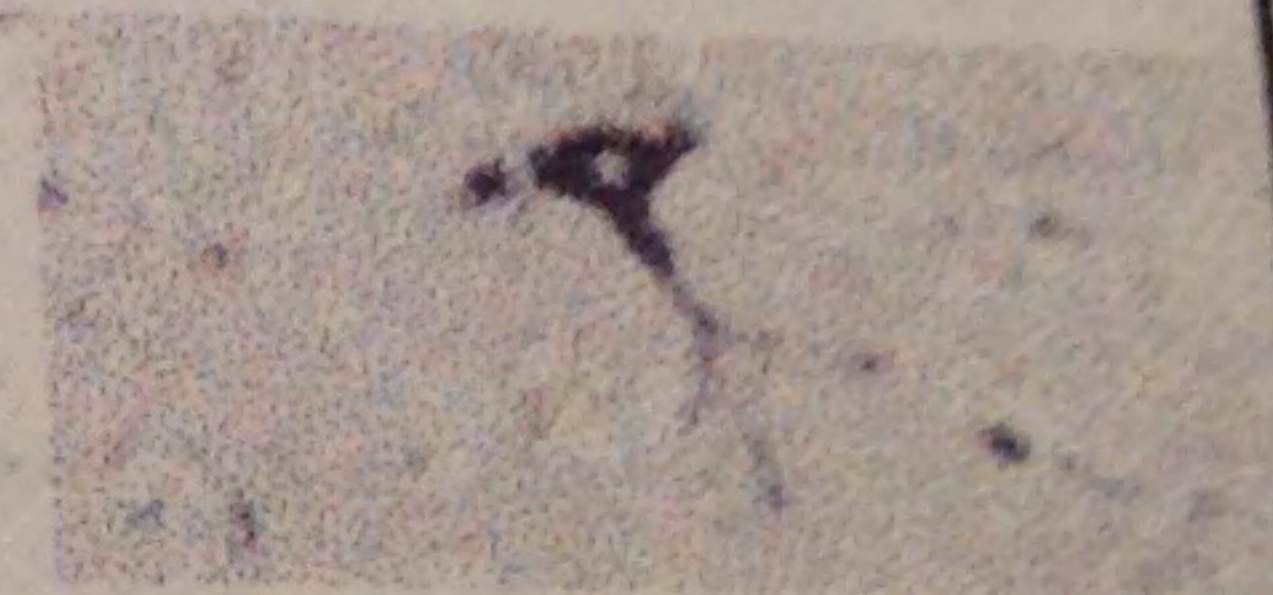



Table 1. Classification of Creutzfeldt–Jakob Disease.	
Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease	85–90%
Familial forms	10–15%
Familial Creutzfeldt–Jakob disease	
Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease	
Fatal familial insomnia	
Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease	1%
Variant Creutzfeldt–Jakob disease	>150 cases in the United Kingdom; a few cases in other European countries

Esordio/evoluzione dei quadri clinici e indagini diagnostiche nella malattia di Creutzfedt-Jakob sporadica

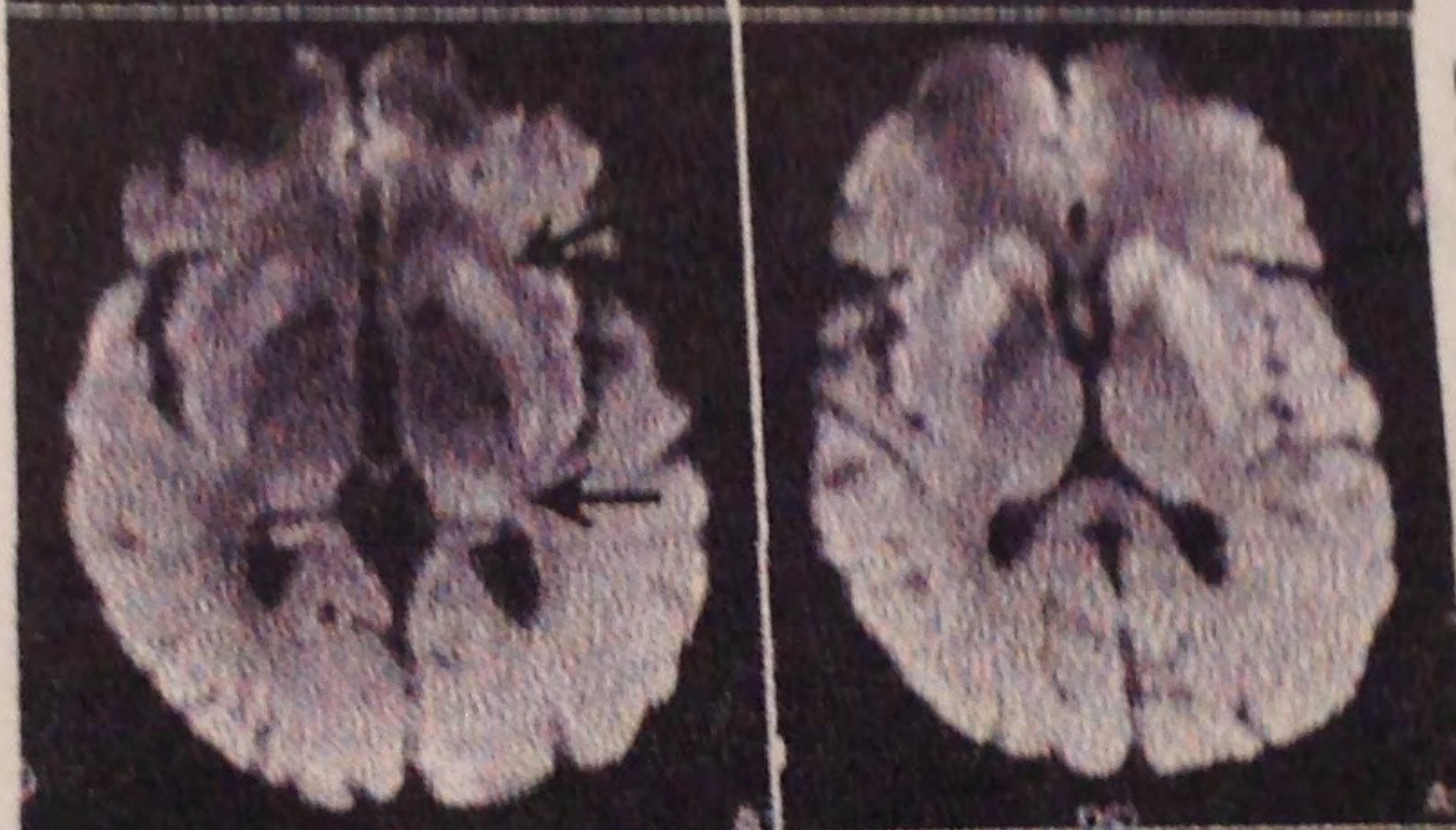
Stadi clinici	**Segni e sintomi**			**Indagini diagnostiche**
	Frequenti	**Rari**		
• Fase Prodromica* 2-3 mesi	**Sintomi costituzionali**			**Nessuna**
• Fase Clinica con inizio focale settimane-mesi	**• Cognitivi** (40%) deficit di memoria, afasia, disfunzione esecutiva, agnosia visiva, allucinazioni, deficit visuospaziali, cecità corticale, aprassia **• Comportamentali/Neuropsichiatri** (20%) Sindromi apatiche, depressione, stereotipie, *comportamento motorio aberrante*	**• Cerebellari** (< 20%) Atassia, disequilibrio, incoordinazione, dismetria, disturbi oculomozione, mioclono d' azione	**• Altri** Segni extrapiramidali, distonia focale, crisi epilettiche parziali o generalizzate, corea, mioclono, defict focali motori o sensitivi	**• EEG** **• RMN (DWI)** **• Rachicentesi**
• Fase con Progressione Multifocale Settimane-mesi	Progressione rapida del quadro neurologico con coinvolgimento di più funzioni neurologiche Comparsa delle mioclonie			**• EEG** **• RMN (DWI)** **• Rachicentesi**
• Fase di stato	**Mutismo acinetico**			

* Nel 50% casi questa fase può mancare e la malattia può presentarsi con segni neurologici

Quadri di RMN in DWI nelle diverse varianti cliniche della MCJ

Variante clinica di Heidenhain
Sottotipo molecolare MM-1

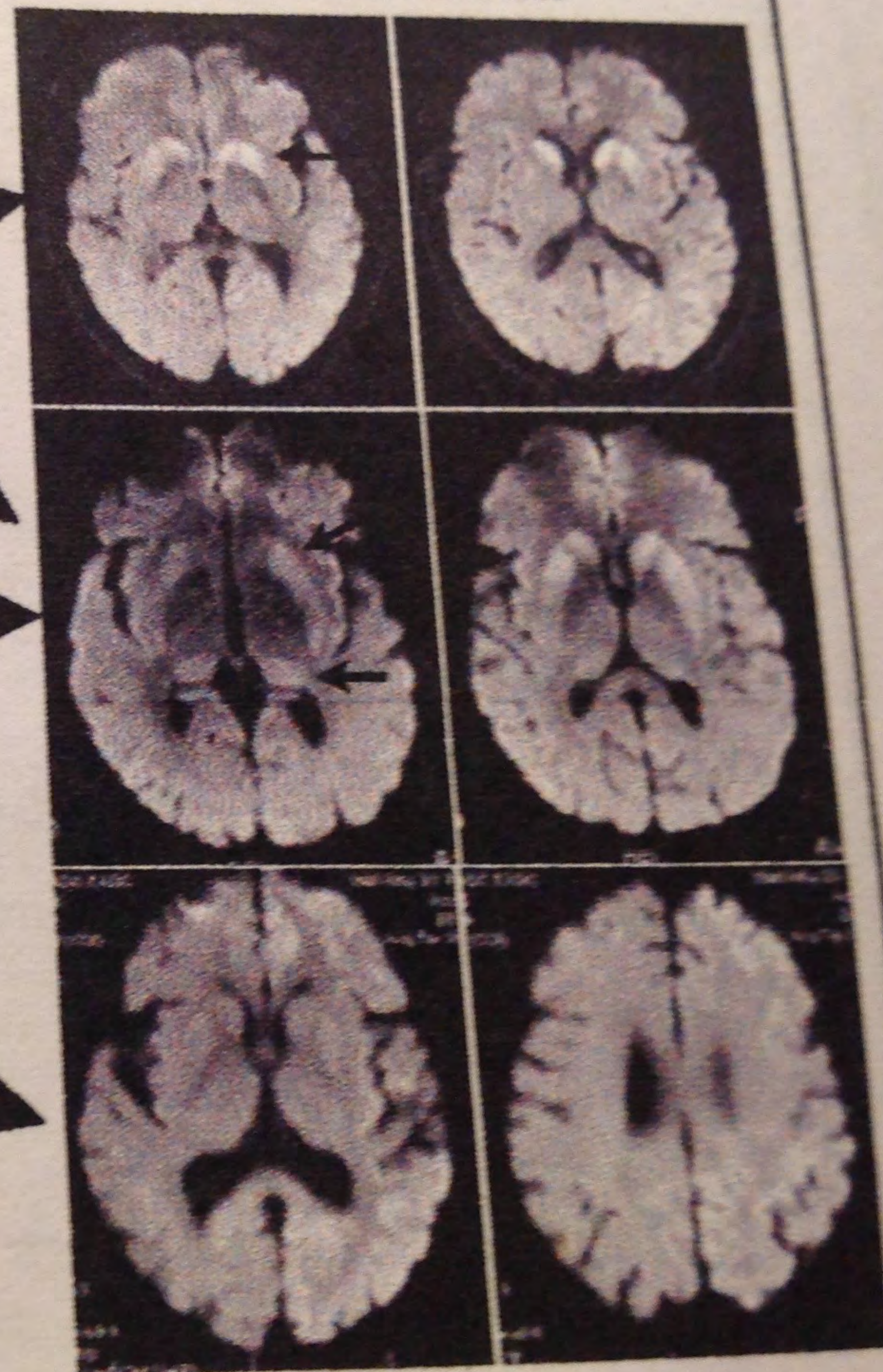
Tipica iper-intensità
dei gangli della base e del manto
corticale a livello occipito-parietale

Variante atassica
o di Oppenheimer-Brownell
Sottotipo molecolare VV-2

Iper-intensità
dei gangli della base e del
talamo con relativo
risparmio de manto
corticale

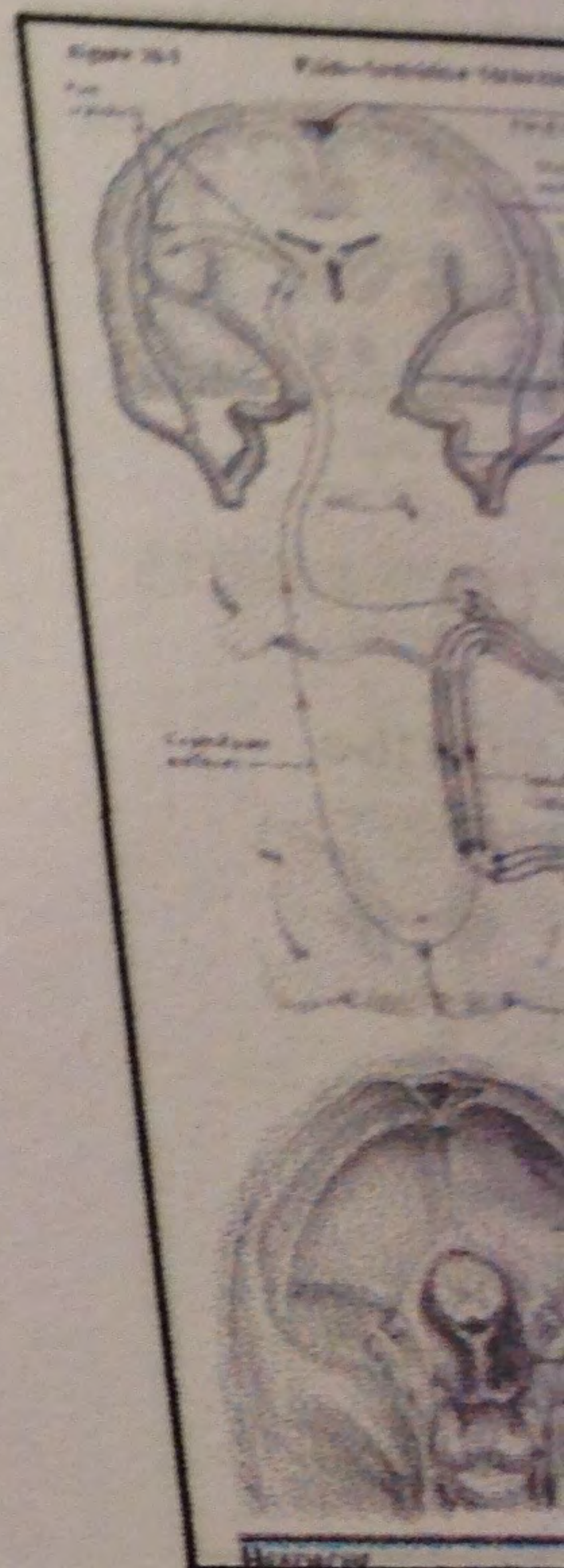
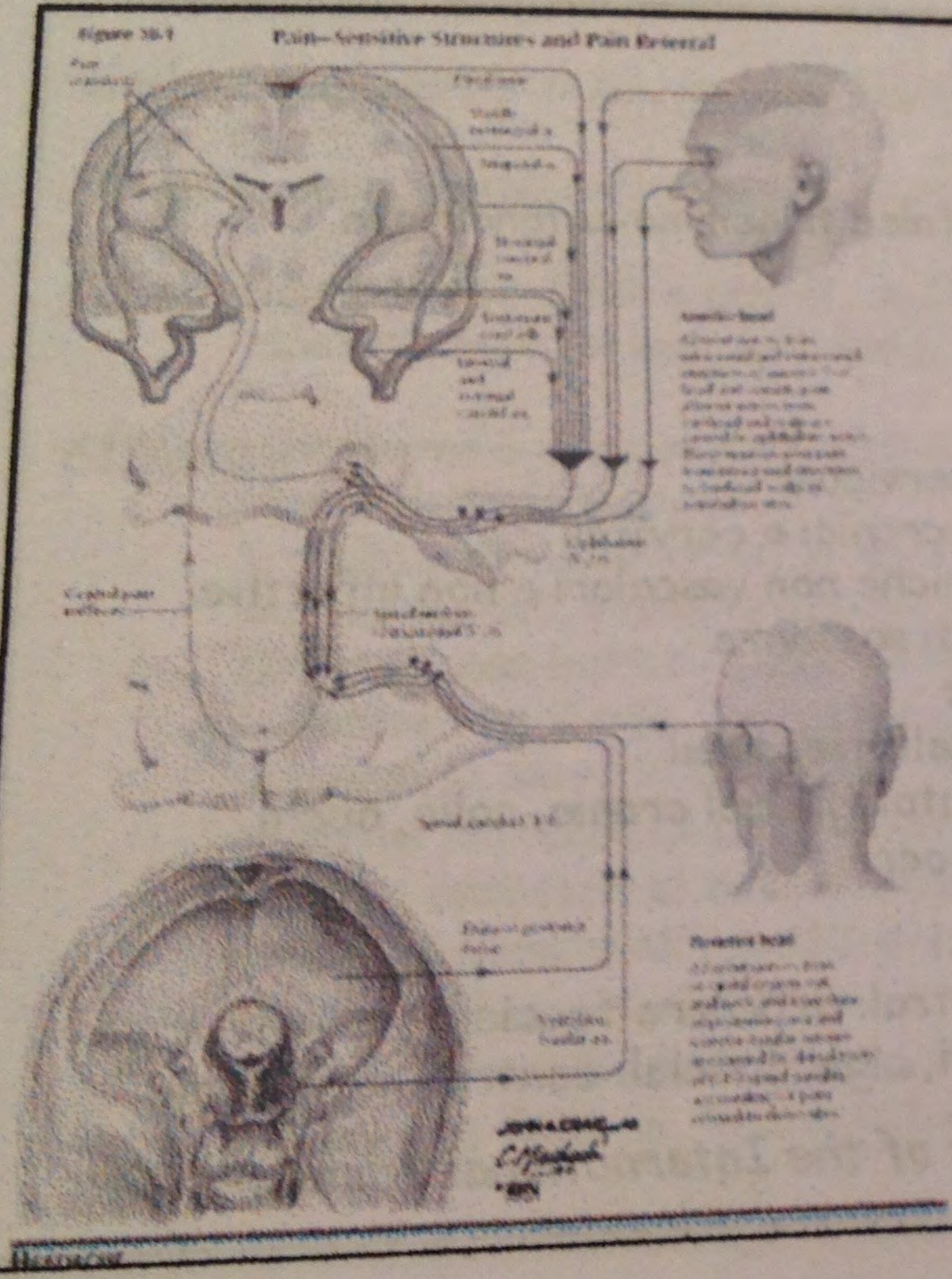
Variante cognitiva
Sottotipo molecolare MM-2

Iper-intensità
del manto corticale e relativo
risparmio
dei gangli della base

Quadri di RMN in DWI nelle diverse varianti cliniche della MCJ

Variante Molecolare	Variante Clinica	Frequenza (%)	Durata Media (mesi)	Quadro Clinico e indagini strumentali
MM-1 MV-1	Forma classica, Forma mioclonica Variante di Heindenhain	70	3.9	Cognitivo e/o cerebellare RMN tipica EEG tipico Proteina 14-3-3 positiva
VV-2	Atassica Oppenheimer -Brownell	16	6.5	Cerebellare e/o Cognitivo RMN tipica + talamo EEG tipico (70%) Proteina 14-3-3 positiva
MV-2	Atassica Oppenheimer -Brownell Amiotrofica Discinetica	9	17.1	Cerebellare e/o Cognitivo, Extrapiramidale, RMN tipica + talamo EEG tipico (50%) Proteina 14-3-3 positiva (50%)
MM2 Talamica	Insonnia Fatale sporadica	2	15.6	Insonnia iperattività psicomotoria, atassia RMN talamo EEG non tipico Proteina 14-3-3 nagativa
MM2 Corticale	Affettiva	2	15.7	Cognitivo, EEG non tipico RMN corticale Proteina 14-3-3 positiva (30%)
VV1	Cognitiva	1	15.3	Cognitivo RMN non tipica EEG non tipico Proteina 14-3-3 negativa

Cefalea: dolore riferito alla regione della volta cranica (distinto dal dolore facciale, linguale e faringeo)

Caratteristiche: **qualità** (pulsante o no), **intensità** (ESA, meningite, emicrania, cluster), **localizzazione** (uni- o bilaterale, frontale, periorbitario – *dissecazione CI*, al vertice o biparietale- *sinusite etmoide o sfenoide, trombosi seno sagittale superiore*), **esordio e durata, decorso**

Figure 38-1 Pain—Sensitive Structures and Pain Referral

Strutture intracraniche sovratentoriali (V1 e V2)

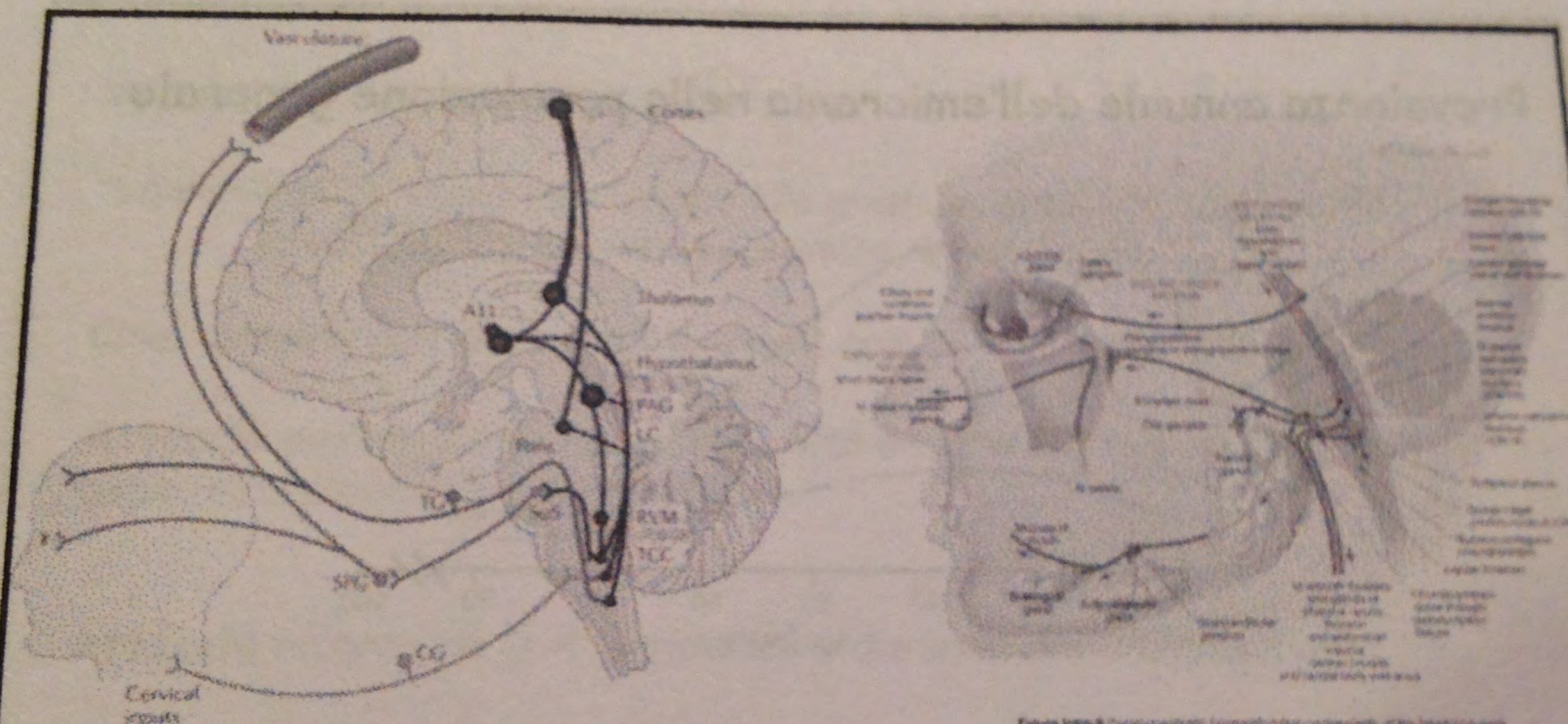
Arterie del circolo del Willis e tratto prossimale dei loro rami, arterie meningee (durali), vene e seni venosi durali, dura madre adiacente ai vasi (*tumore occipitale causa dolore frontale)

Strutture infratentoriali (C1-C3)
Dolore riferito al vertice o collo

Strutture extracraniche (V, VII, IX, X)

Arteria carotide esterna, scalpo, cute, mucosa dei seni, denti, muscoli, periostio esterno

Occhio, orecchio, cavità nasali, seni

Trauma, infiammazione, trazione, compressione e infiltrazione delle strutture sensibili al dolore causano cefalea

Afferenze sensitive dolorifiche dal capo (fibre trigeminali afferenti attraverso il ganglio trigeminale), regione nasoorbitaria (rami sfenopalatini del VII) o dal collo (nervo grande occipitale attraverso il ganglio occipitale) proiettano al complesso trigeminocervicale (TCC) che ha connessioni con il nucleo salivatore superiore (SuS) del ponte (sintomi parasimpatici)
Connessioni TCC al locus coeruleus (LC), PAG, ipotalamo, talamo, corteccia
Connessioni discendenti dalla corteccia a talamo, ipotalamo, LC e da ipotalamo e PAG a TCC

MECCANI...
- Masse intr...
- Dilatazion...
  - Po...
  - A...
  - N...
  - ...
  - ...
- Infezi...
- Ocula...
- Patol...
- Irrit...
- Punt...

MECCANISMI DEL DOLORE CRANICO

- Masse intracraniche (tumori, ematomi, pseudotumor)
- Dilatazione dei vasi intra- o extracranici:
  - Post-epilessia, febbre, ipertensione, attività sessuale
  - Alcool
  - Nitroglicerina, nitriti ("hot-dog headache")
  - Glutammato monosodico (cucina cinese)
  - Arteriti, dissecazioni (es. CI, dolore periorbitario)
- Infezioni o blocco dei seni paranasali
- Oculare - contrazione mm. extraoculari, frontali, temporali,
  - iridociclite, glaucoma
- Patologie a carico di legamenti, muscoli, articolazioni apofisali cervicali
- Irritazione meningea
- Puntura lombare

CEFALEE PRIMARIE

1. Emicrania
2. Cefalea muscolo-tensiva
3. Cefalea a grappolo e altre cefalee trigemino-autonomiche
4. Altre cefalee primarie

CEFALEE SECONDARIE

5. Cefalee da trauma cranico o cervicale
6. Cefalee da disordini vascolari cranici o cervicali
7. Cefalee da patologie intracraniche non vascolari e non infettive
8. Cefalee da uso o sospensione di sostanze
9. Cefalee attribuite a infezione
10. Cefalee attribuite a disturbi dell'omeostasi
11. Cefalee o dolore facciale da patologie del cranio, collo, occhi, orecchi, naso, seni, denti, bocca
12. Cefalea da disordini psichiatrici
13. Nevralgie craniche e cause centrali di dolore facciale
14. Altre cefalee, nevralgie craniali, algie facciali centrali o primarie

Headache Classification Committee of the International Society-2004

1. E
2. P
3. E
4. F
5. S
6.
7.

1. **Emicrania senza aura**
2. **Probabile emicrania senza aura**
3. **Emicrania con aura**
    a. Aura tipica con cefalea emicrania
    b. Aura tipica con cefalea non emicranica
    c. Aura tipica senza emicrania
    d. Emicrania emiplegica familiare
    e. Emicrania emiplegica sporadica
    f. Emicrania basilare
4. **Probabile emicrania con aura**
5. **Sindromi periodiche infantili anticipatorie di emicrania**
    a. Vomito ciclico
    b. Emicrania addominale
    c. Vertigine parossistica benigna infantile
6. **Emicrania retinica**
7. **Complicazioni dell'emicrania**
    (E. cronica, stato e., aura persistente senza infarto, infarto emicranico, crisi epilettiche)

EMICRANIA (dal greco *hemikranios* o metà testa)

In assenza di marcatori biologici la classificazione diagnostica si basa sulle caratteristiche cliniche dell' episodio acuto

Disordine a carattere familiare caratterizzato da crisi periodiche, unilaterali di cefalea pulsante ad esordio nell'infanzia, adolescenza ed età giovane adulta
Attacchi più lievi e meno frequenti con gli anni

Incidenza di 4-6% M, 13-18% F

Emicrania con aura (classica) 1

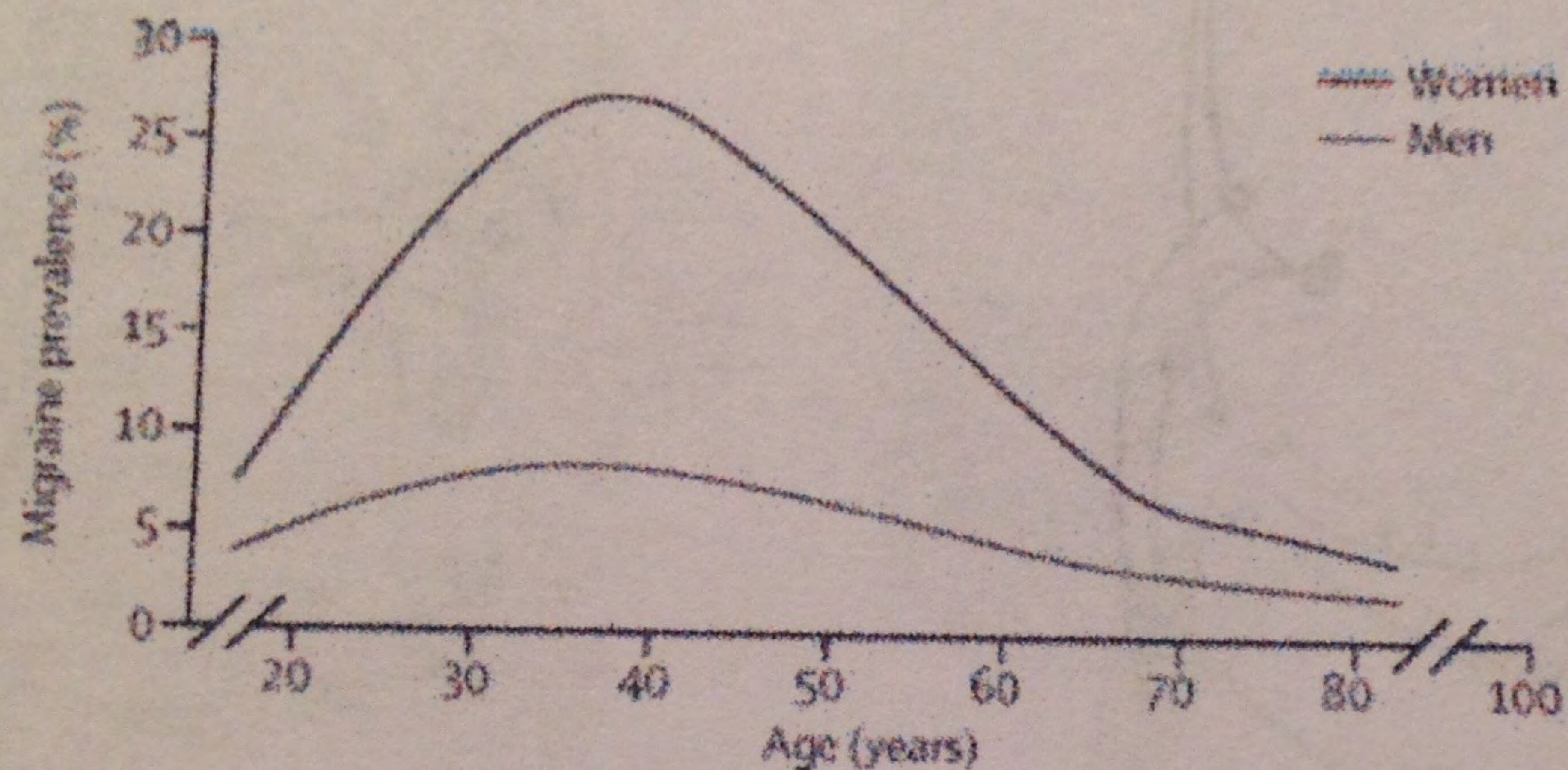
Emicrania senza aura (comune) 5

Forma classica: aura, bilaterale in 1/3, dura da ore a 1-2 giorni

Forma comune: dolore emicranico o diffuso con nausea e vomito (4 h-3 g)

In tutte e due le forme (non mutualmente esclusive) compare sonofobia, fotofobia, osmofobia e dolore pulsante

Natura genetica della classica (60-80%) di tipo poligenico, monogenica in alcune forme (emicrania familiare emiplegica)

Prevalenza annuale dell'emicrania nella popolazione generale

Nel 30% dei casi: > 3 attacchi al mese

Nelle donne giovani: attacchi prevalentemente perimestruali

Nell'80% dei casi l'emicrania recede nel 2° e 3° trimestre di gravidanza

FATTORI SCATENANTI

Possibile influenza dietetica: cioccolata, formaggi, pomodori, cipolle, vino rosso (non provata in studi clinici), mentre vino rosso e porto provocano regolarmente attacchi in alcuni pazienti

Stimoli sensitivi (luce accecante), movimenti violenti del capo, cambiamenti della pressione barometrica

Forma classica è preceduta da cambiamento di umore, anoressia, sonnolenza o sbadigli frequenti nelle 24 ore precedenti l'attacco

L'attacco inizia con disturbi visivi (lampi di luce bianca, argentata o multicolorata - fotopsia) con progressivo scotoma scintillante o visione di linee a zigzag (spettri di fortificazione)

In altri casi riferito appannamento della vista (visione attraverso vetro opaco o come di vapore acqueo proveniente dall'asfalto)

Le allucinazioni visive si muovono lentamente attraverso il campo visivo con residuo scotoma bilaterale omonimo

Emicrania senza aura o emicrania comune

Episodica, non preceduta nè accompagnata da sintomi neurologici

__Fase prodromica__ (3-24 ore prima) : euforia, depressione, sbadigli ripetuti, sete, attacchi di fame

__Attacco__ (notturno o al risveglio): dolore pulsante, monolaterale, sovraorbitario o olocefalico
Irradiazione unilaterale (frontale → occipitale, o viceversa)
Monolaterale → controlaterale o generalizzato
Sincrono con battito cardiaco durante esercizio o dopo Valsalva
Il dolore raggiunge il picco dopo 30'-ore e dura sino a 24 ore
Raramente esordio esplosivo ("thunderclap")
Durante l'attacco di solito il paziente resta immobile e al buio
Sintomi associati al dolore: fotofobia, fonofobia, osmofobia
Nausea e vomito all'esordio o dopo 1 ora, diarrea in alcuni casi
Visione offuscata, "testa vuota", sincope in pochi casi
Occasionalmente emorragie congiuntivali, orbitarie, epistassi
Raramente febbre, tachicardia, tachicardia atriale parossistica

VARIANTI CLINICHE

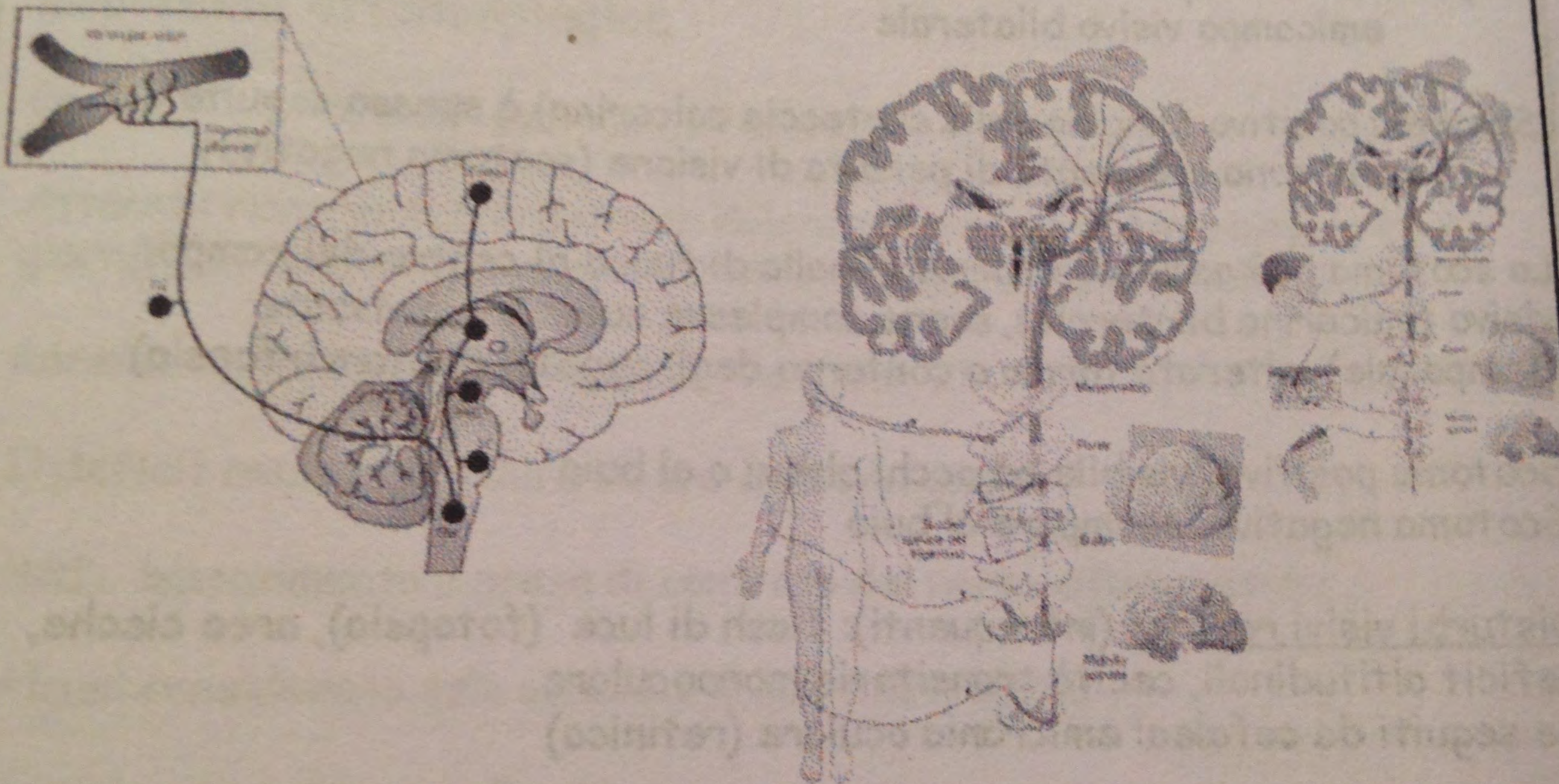
"Lower-half headaches": dolore alla guancia, orecchio, naso, collo accompagnati da nausea, vomito, e fotofobia.

Crisi subentranti per giorni in alcuni casi

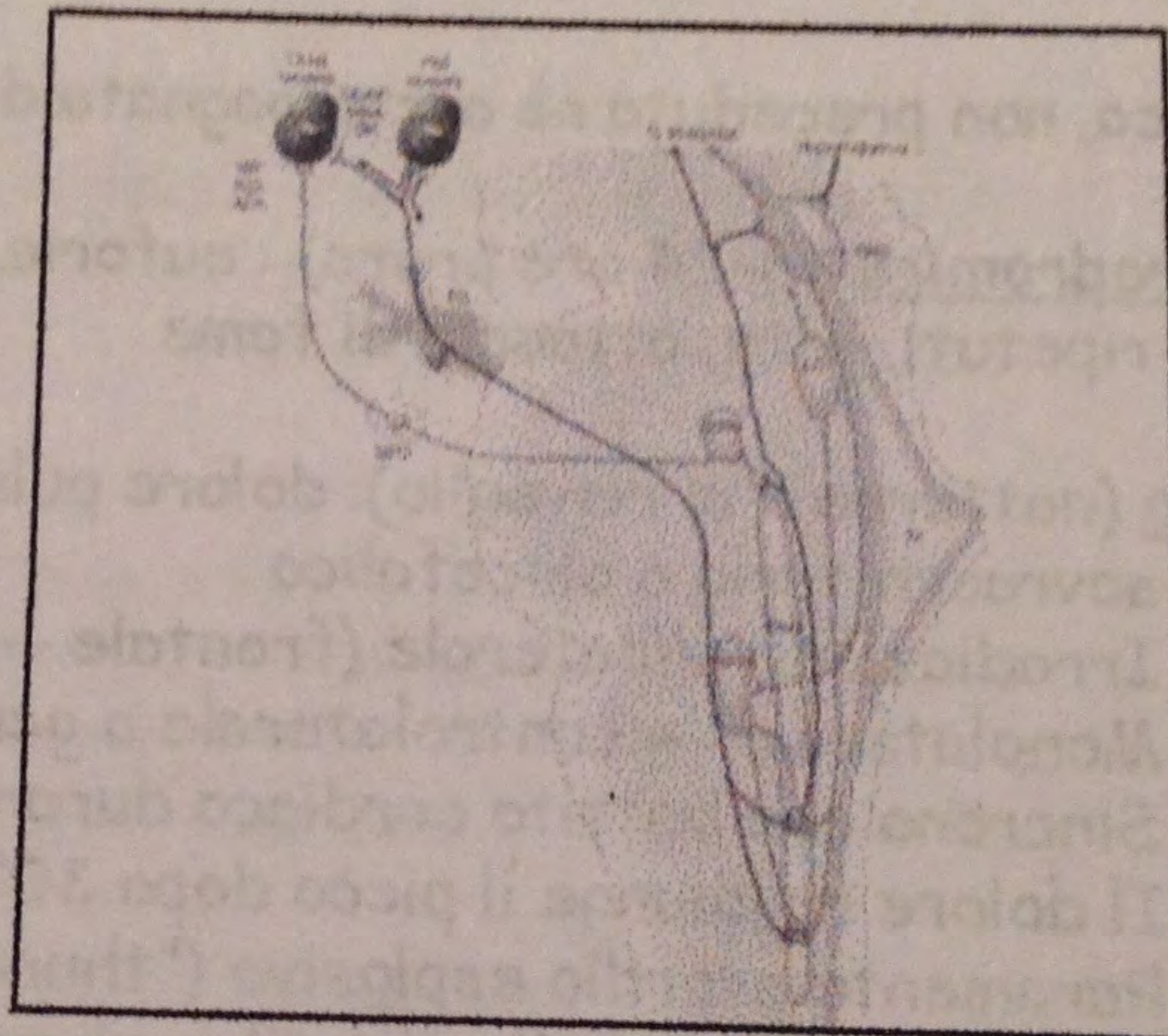
Attacchi prolungati (> 72 ore) o *stato emicranico* richiedono ospedalizzazione

Attacchi ricorrenti (1-4 per mese) o durante il ciclo mestruale

Attacchi ad intervalli inferiori a 1 settimana possono indicare l'evoluzione verso una cefalea quotidiana cronica ("chronic daily headache")

FISIOPATOLOGIA I

Attacco emicranico è causato da attivazione del sistema trigemino-vascolare (afferenze sensitive trigeminali nocicettive perivascolari) con conseguente trasmissione al complesso trigeminocervicale (TNC) e quindi al talamo

FISIOPATOLOGIA II

Fibre amieliniche V1 (stimoli dolorifici) → nucleo trigeminale caudale (TCN) e corna dorsali C1-C2 (complesso trigemino cervicale, TCC)
Modulazione degli impulsi nocicettivi trigeminovascolari: grigio periacqueduttale (PAG), locus coeruleus (LC) nuclei del rafe (MRN)

Trigger secondario a disfunzione dei nuclei del tronco che modulano il dolore (NDR, LC, PAG) con attivazione anomala nucleo trigeminale

Ach=acetylcholine; VIP=vasoactive intestinal protein; NK=neurokinine; CGRP=calcitonin gene-related peptide;SP=substance P; TG=trigeminal ganglion; SPG=sphenopalatine ganglio

Emicrania con

Aura: disturbo tra
cerebrali o del tro
minuto → emicrani

Sintomi motori un
durata di
emicrani

Aura: 15-20% dei
possono present
linguaggio) con a

Dolore simile a
Prodromi: alter

Aura visiva (più
frastagliati) co
larghe e con pa

Emicrania con aura

Aura: disturbo transitorio visivo, sensitivo, del linguaggio/parola, sintomi focali cerebrali o del tronco (vertigini) con durata di < 30 minuti → latenza di qualche minuto → emicrania (spesso omolateralmente ai sintomi)

Sintomi motori unilaterali: deficit unilaterale del facciale o degli arti della durata di 20-30', raramente ore o settimane vengono classificati come emicrania emiplegica

Aura: 15-20% dei pazienti emicranici, non ad ogni attacco, di solito isolate, possono presentarsi in sequenza (disturbi visivi → sintomi sensitivi → disturbi del linguaggio) con attacchi dolorosi conseguenti ad uno o più forme

Dolore simile a quello dell'emicrania senza aura, più spesso unilaterale
Prodromi: alterazioni dell'umore

Aura visiva (più frequente): scotomi scintillanti (teicopsia, o immagini con bordi frastagliati) con archi o bande luminose bianche o colorate, progressivamente più larghe e con pattern a zigzag (merli di torri), nel campo visivo omonimo.

In pochi minuti il pattern scintillante puntiforme → quadrante → emicampo visivo bilaterale

Scotoma positivo (origina dalla corteccia calcarina) è spesso seguito da una zona crescente di perdita di visione (scotoma negativo)

Lo scotoma può assumere forma di palla di fuoco al centro del campo visivo (calcarina bilaterale), scene complesse nuove o già vissute (temporale), alterata forma o contorno degli oggetti (metamorfopsia)

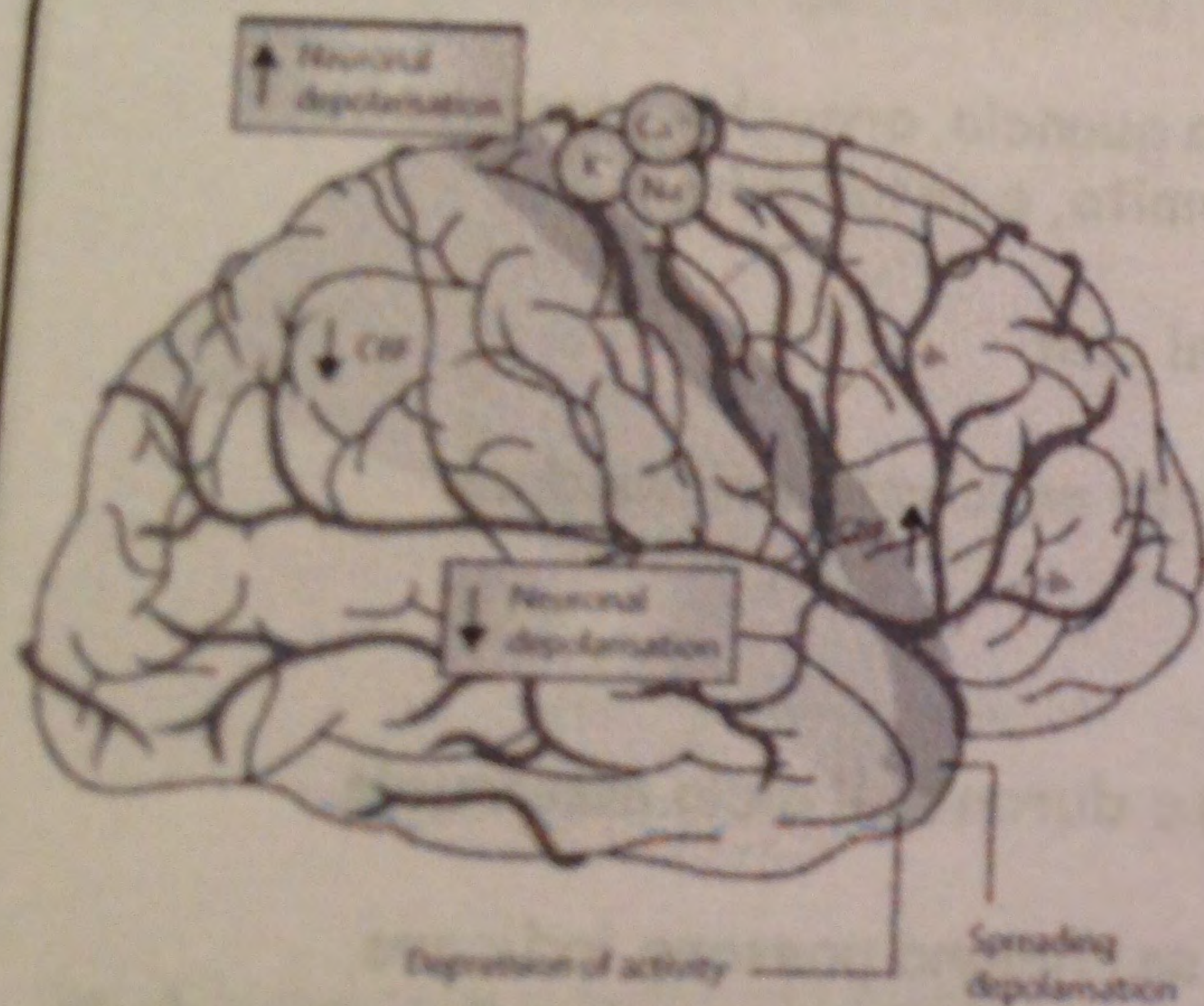
Scotoma positivo: visibile ad occhi chiusi o al buio
Scotoma negativo: scompare al buio

Disturbi visivi retinici (infrequenti): flash di luce (fotopsia), aree cieche, deficit altitudinali, cecità transitoria monooculare.
Se seguiti da cefalea: emicrania oculare (retinica)

Aura sensitiva: parestesie (5-30') seguite da "intorpidimento" alla faccia, mani, emisoma, o 4 arti (*emicrania cheiro-orale:* dita, labbra, lingua)

Aura del linguaggio: afasia motoria o sensitiva, alessia, agrafia

"CORTICA
Aura em
depolari
success
Le due
flusso

"CORTICAL SPREADING DEPRESSION" CAUSA DI AURA EMICRANICA

Aura emicranica: associata a "cortical spreading depression", onda di depolarizzazione neuronale e gliale che diffonde alla velocità di 2-4 mm/min con successiva inibizione dell'attività neuronale spontanea ed evocata

Le due fasi sono associate ad iniziale aumento di flusso e successiva diminuzione di flusso

Esordio con segni neurologici focali:

- ipoestesia e parestesie di labbra, faccia e mano (mono- o bilaterale)
- lieve confusione
- debolezza di un arto superiore o inferiore
- lieve afasia o disartria
- vertigini
- instabilità della marcia
- sonnolenza

Nel singolo paziente occorrenza di 1 o 2 sintomi

Durata di 1-15 minuti e quindi comparsa di cefalea con sintomi di accompagnamento

Figure 18-3

Attack

Migraine

Scintillating Scotoma and Fortification Phenomena

Metamorphopsia

Aur

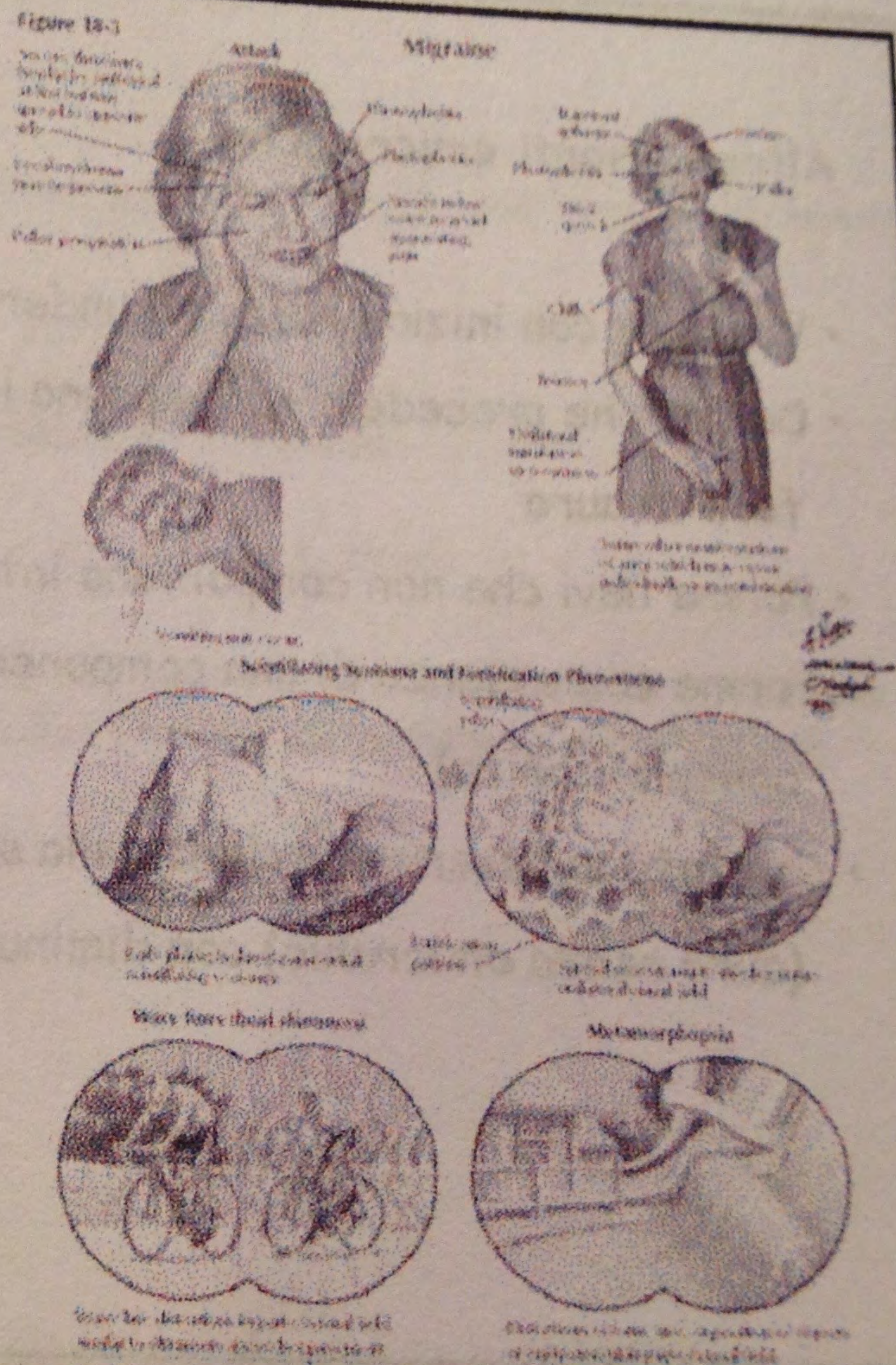
Dis

Fre

Ti

St

Ir

D

Aura senza emicrania (equivalente emicranico, emicrania acefalalgica)

Disturbi visivi, sensitivi, motori, o psichici simili a quelli dell'emicrania seguita da cefalea

Frequente in pazienti con storia di emicrania con aura

Tipicamente scotomi scintillanti in entrambi i campi visivi

Stati confusionali acuti, molto spesso in bambini o adolescenti

In assenza di anamnesi positiva per emicrania difficoltosa la diagnosi differenziale

Diagnosi da considerare dopo esclusione di altre condizioni

VARIANTI EMICRANICHE

Emicrania basilare (sintomi evocano quelli associati a ischemia c. posteriore)

Esordio frequente nell'infanzia o nella pubertà

Cefalea occipitale con aura di 10'-30'

Esordio: teicopsia, visione grigiastra, cecità transitoria con sintomi bilaterali

Parestesia e formicolio alle labbra, mani e piedi bilateralmente
Atassia della marcia, disartria, vertigine, tinnito
Perdita di coscienza (ARAS) con livello di coma profondo e risveglio seguito da cefalea pulsante occipitale, con vomito prolungato
Equivalente: sintomi senza cefalea

Con gli anni gli attacchi diventano meno frequenti e vengono rimpiazzati da emicrania senza aura
Esordio in età adulta è da considerare con sospetto (dd con patologia arteriosclerotica del sistema vertebrobasilare)

Emicrania oftalmoplegica

Forma molto rara con esordio nell'infanzia

Attacchi ricorrenti stereotipici: dolore orbitario o retroorbitario (1-4 giorni) con vomito e ptosi che evolve in paralisi completa del III nc

Raramente interessamento del IV nc o del VI

Il deficit neurologico dura da ore a diversi giorni

MRI: ispessimento e presa di contrato del nervo all'emergenza

Alcuni considerano tale condizione come neuropatia

La prognosi è favorevole

Emicrania infantile
Attacchi di pallore, dolore addominale e vomito
Vertigine episodica con disequilibrio
Febbre, alterazioni dell'umore
Emiplegia alternante (caso con 70 attacchi)

Emicrania emiplegica
Forma autosomica dominante
Da mutazioni genetiche canali del calcio e del sodio

Stroke e TIA con emicrania
Attacchi di emicrania insorgenti nell'età adulta/menopausa o associati ad ipertensione e CVD - "attacchi transitori afasici, emianestesici o emiplegici"
Emicrania complicata o infarto emicranico in alcuni casi (esiti permanenti) da > aggregazione piastrinica, edema parete arteriosa, > coagulabilità, spasmo
Associazione tra emicrania, MELAS, CADASIL, forame ovale pervio

Stato emicranico
Cefalea continua quotidiana

Altre varianti emicraniche

- Variante con inizio brusco (thunderclap) e dolore intenso (dd ESA)
- Dolore che precede o accompagna le alterazioni neurologiche della fase di aura
- Forme lievi che non comportano interruzioni delle attività
- Forme con assenza di una componente (neurologica, cefalea, nausea/vomito)
- Con l'età si osserva tendenza alla scomparsa di nausea e cefalea (aura senza emicrania) con diminuzione della frequenza delle crisi

Complicanze dell'emicrania

Emiparesi: sporadica o familiare (ricorrente o attacco singolo)

Diagnosi da considerare in caso di storia certa di emicrania con aura motoria a carico di un emisoma, che persiste ore, giorni o settimane

Recupero di solito completo, eccetto casi con lesioni ischemiche alla TAC o MRI

Pleiocitosi liquorale transitoria, solo con infarto clinico o subclinico

Se ricorrente la paralisi può alternarsi (forme familiari: sempre lo stesso lato)

Forma facioplegica: episodi recurrenti di paralisi facciale centrale e periferica

Persistenza di deficit visivi campimetrici o monooculari prolungati o permanenti

Lesioni ischemiche occipitali; occlusione o spasmo di vasi retinici

Scotomi negativi permanenti e scotomi scintillanti persistenti

Segni obiettivi

Obiettività normale in fase intercritica

Durante l'attacco vasi dello scalpo distesi

PA aumentata

Paziente pallido, evita le fonti luminose

Occasionalmente anisocoria con pupilla ipsilaterale dilatata

Segni motori da lievi ad emiplegia completa

Deficit visivi (scarsamente obiettivabili)

Esami strumentali

EEG: rallentamenti focali, punte aguzze, punte-onda all'emisfero ipsilaterale

Potenziali evocati visivi: rallentati in alcuni soggetti

TAC cranio: area di edema (reversibile) o di ischemia

Relazione non chiarita tra emicrania e Ac antifosfolipidi

RMN: aumento del numero di piccole aree iperintense in T2 nella sostanza bianca profonda con aumento del rischio di ischemie cerebellari

Genetica dell'emicrania

Emicrania emiplegica familiare: forma autosomica dominante, mappata nel 1993 al cromosoma 19p13 in studi linkage (associazione di emicrania con CADASIL, o "cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy".

50% delle famiglie: mutazioni nel *CACNA1A*, gene codificante per una subunità di canale del calcio

Mutazioni nello stesso gene sono state trovate in pazienti con atassia cerebellare ereditaria parossistica
Locus EEF: cromosoma 1q31, codificante subunità di canale del calcio
cromosoma 1q21-q23 (subunità di pompa sodio/potassio, *ATP1A2*)
cromosoma 2q24: subunità di canale del sodio

Studio recente: mutazioni al cromosoma 19 nel gene *CACNL1A4* o in geni correlati in pedigree con emicrania familiare tipica

Patofisiologia dell'emicrania

Anomala reattività dei vasi extra- e intracranici con dilatazione delle arterie dello scalpo e ridotto flusso regionale cerebrale durante l'aura

Iperemia focale → oligoemia durante l'aura (2-3mm/min)

Aura emicranica: evento neuronale con ridotto consumo metabolico

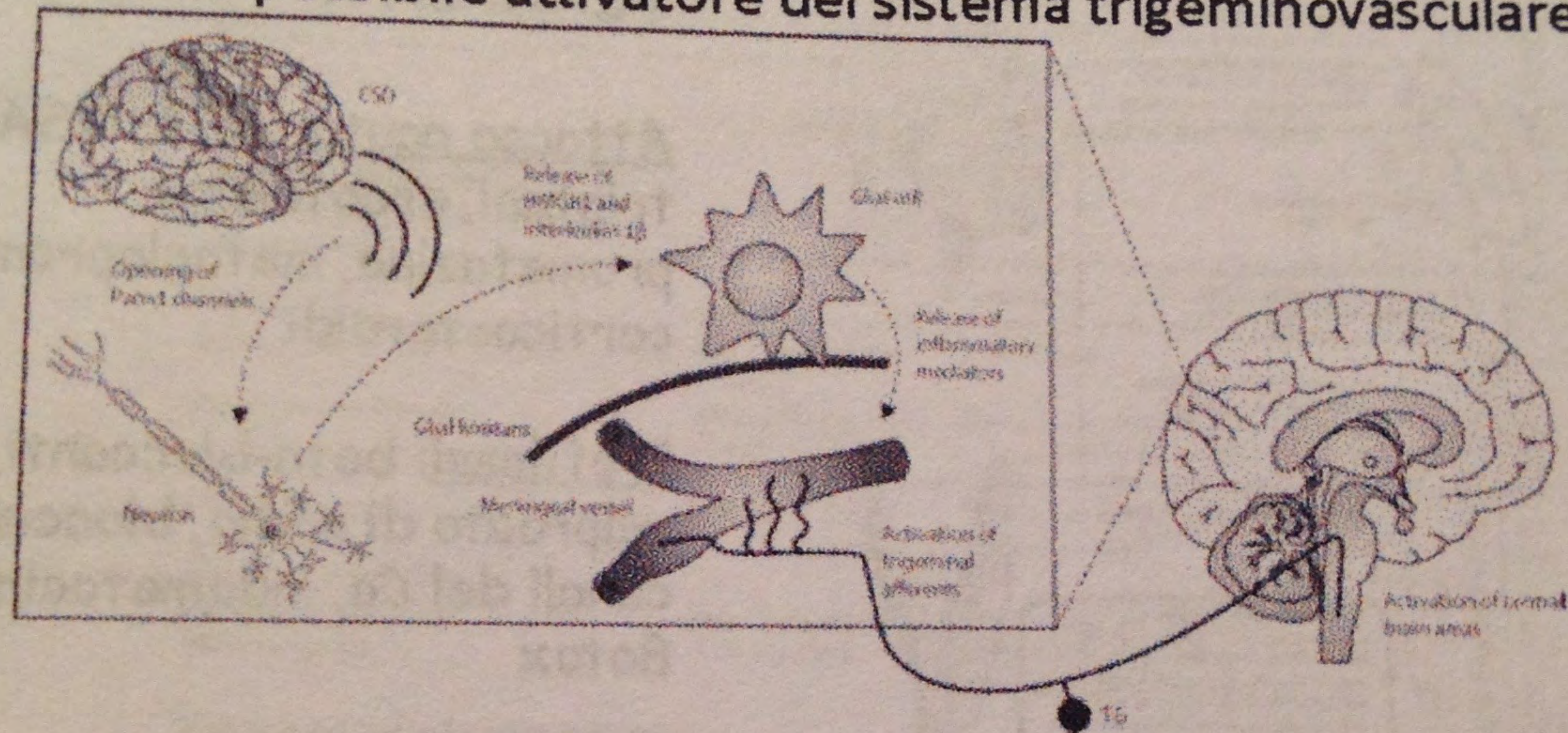
Anomalie nella catena respiratoria mitocondriale e dell'attività degli enzimi della matrice mitocondriale nei muscoli e piastrine di pazienti con emicrania

Anomala fosforilazione ossidativa mitocondriale

Deficit di magnesio cerebrale (occipitale) e sistemico

Mg^{++} ruolo primario (i) fosforilazione ossidat. e (ii) blocco recettori NMDA

Deficit Mg^{++} altera funzione recettoriale NMDA con ipereccitabilità e depolarizzazione neuronale

CSD come possibile attivatore del sistema trigeminovasculare

Cortical spreading depression (CSD) causa stravaso di proteine plasmatiche dai vasi durali, che attivano le afferenze trigeminali (TG)

Il segnale viene trasmesso al nucleo trigeminale caudale (TNC), il quale riceve input modulatori da PAG, LC e NR

Il TNC proietta alle regioni cerebrali rostrali, ove viene percepito il dolore

Piastrine, serotonina, emicrania

Aggregazione piastrinica in emicranici

Piastrine contengono serotonina

Rilascio di serotonina durante l'attacco con aumentata escrezione urinaria di acido idrossiindoloacetico (aumentato metabolizzazione di serotonina)

Serotonina costringe arterie di grosso calibro e dilata arteriole e capillari

Neuroni serotoninergici nel rafe (attacchi ricorrenti dopo lesione stereotassica del n. dorsale del rafe e grigio periacqueduttale, o sistema endogeno antinocicettivo)

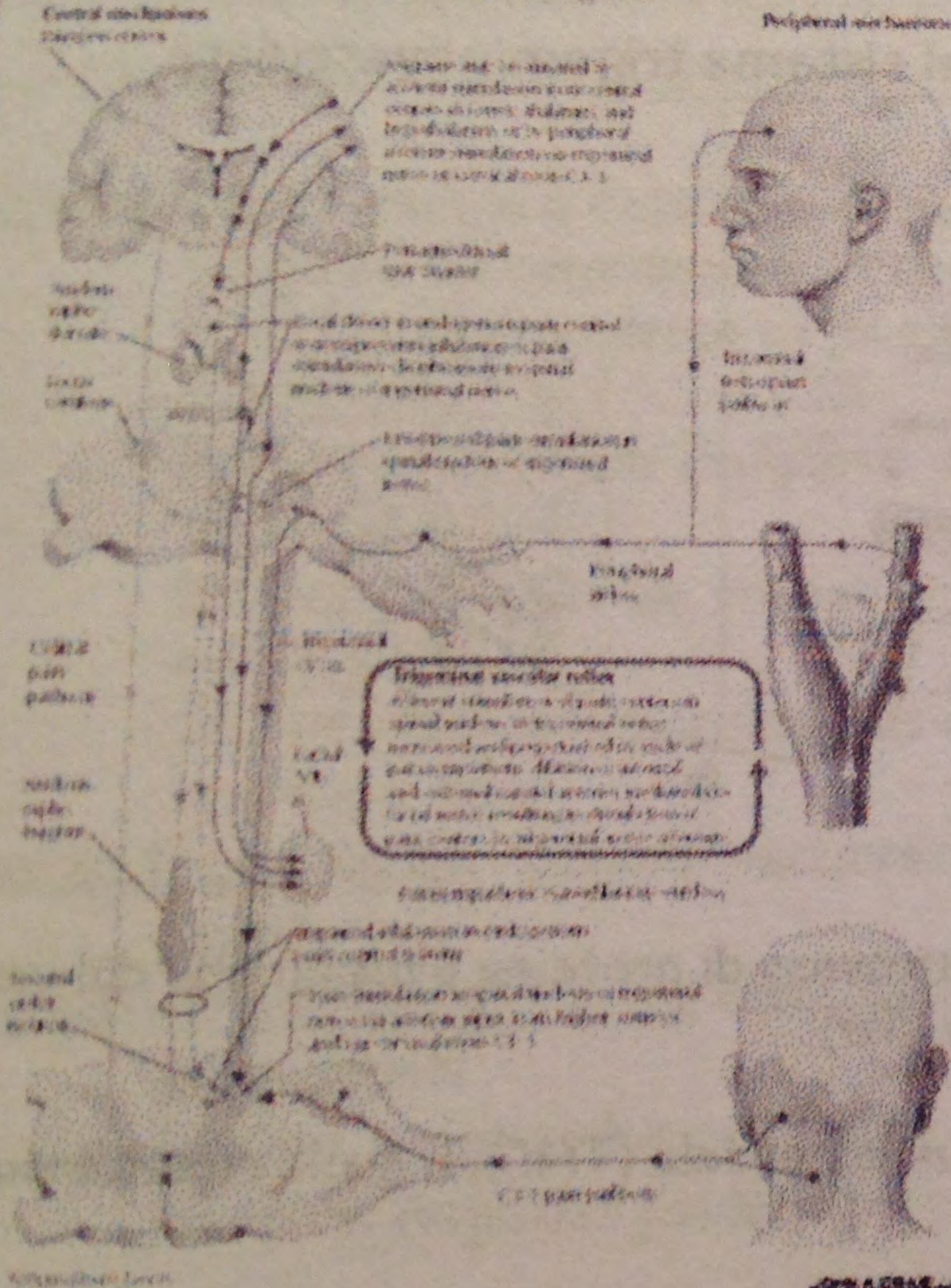
Circuiti serotoninergici modulano il ciclo sonno/veglia, percezione del dolore, stato emotivo (tutti fattori importanti nell'emicrania)

Studio di sottotipi di recettori serotoninergici ha condotto allo sviluppo di farmaci con affinità

Infiammazione neurogenica (*meccanismo non esclusivo del dolore*):

Vasodilatazione, aumentata trasudazione plasmatica dai vasi durali, aumentata aggregazione piastrinica, degranulazione delle mast cell
Ruolo nella genesi del dolore: farmaci che bloccano l'infiammazione o mediano vasocostrizione sono efficaci (ergotamina, indometacina, ASA, acido valproico, 5HT1 agonisti)

Ergotamine e triptani: inibizione dei neuroni del TNC
Attivazione del sistema sensitivo trigeminale: allodinia cutanea da sensibilizzazione dei neuroni centrali trigeminali
Triptani prevengono ma non curano l'allodinia

Emicrania con allodinia: scarsa efficacia dei triptani con abolizione delle sensazioni di pulsazione (da sensibilizzazione periferica)

TERAPIA

<u>Attacco acuto</u>: ASA, NSAID, triptani, ergotamina, prometazina, metoclopramide, corticosteroidi

<u>Profilassi</u>: beta-bloccanti, valproato di sodio, bloccanti canali del Ca, indometacina, Botox

Gestione

Rassicur

Informa

Eseguir

Evitare
ridurre

Evitar

In alc

Gestione e terapia

Rassicurare il paziente

Informarlo sulla mancanza di cure radicali

Eseguire TAC o RMN

Evitare fattori scatenanti: stress, uso eccessivo di caffeina e fumo, ridurre gli alcoolici

Evitare indometacina, vasodilatatori, contraccettivi

In alcuni casi evitare uso di profumi, saponi e shampoo profumati

Farmacoterapia

<u>Profilassi</u> in caso di 1 o più attacchi a settimana

Propranololo a dosi di 80-240 mg al dì per 2-3 mesi

Antidepressivi triciclici: amitriptilina, imipramina, o nortriptilina

Antiepilettici: valproato o topiramato

<u>Terapia sintomatica</u>

Da assumere all'esordio e possibilmente prima della fase sintomatica

In alcuni pazienti sono efficaci aspirina, naproxene, caffeina (induce vasocostrizione e riduce la scarica dei neuroni serotoninergici)

Tripta

Attivi
e 5-H
termi

Attiv
(nucl

Triptani

Attività agonistica sui recettori 5-HT1B (mediano la vasocostrizione) e 5-HT1D (inibiscono il rilascio dei neuropeptidi da parte delle terminazioni afferenti trigeminali)

Attivazione di 5-HT1B/5-HT1D riduce l'eccitabilità delle cellule del TNC (nucleo trigeminale caudale)

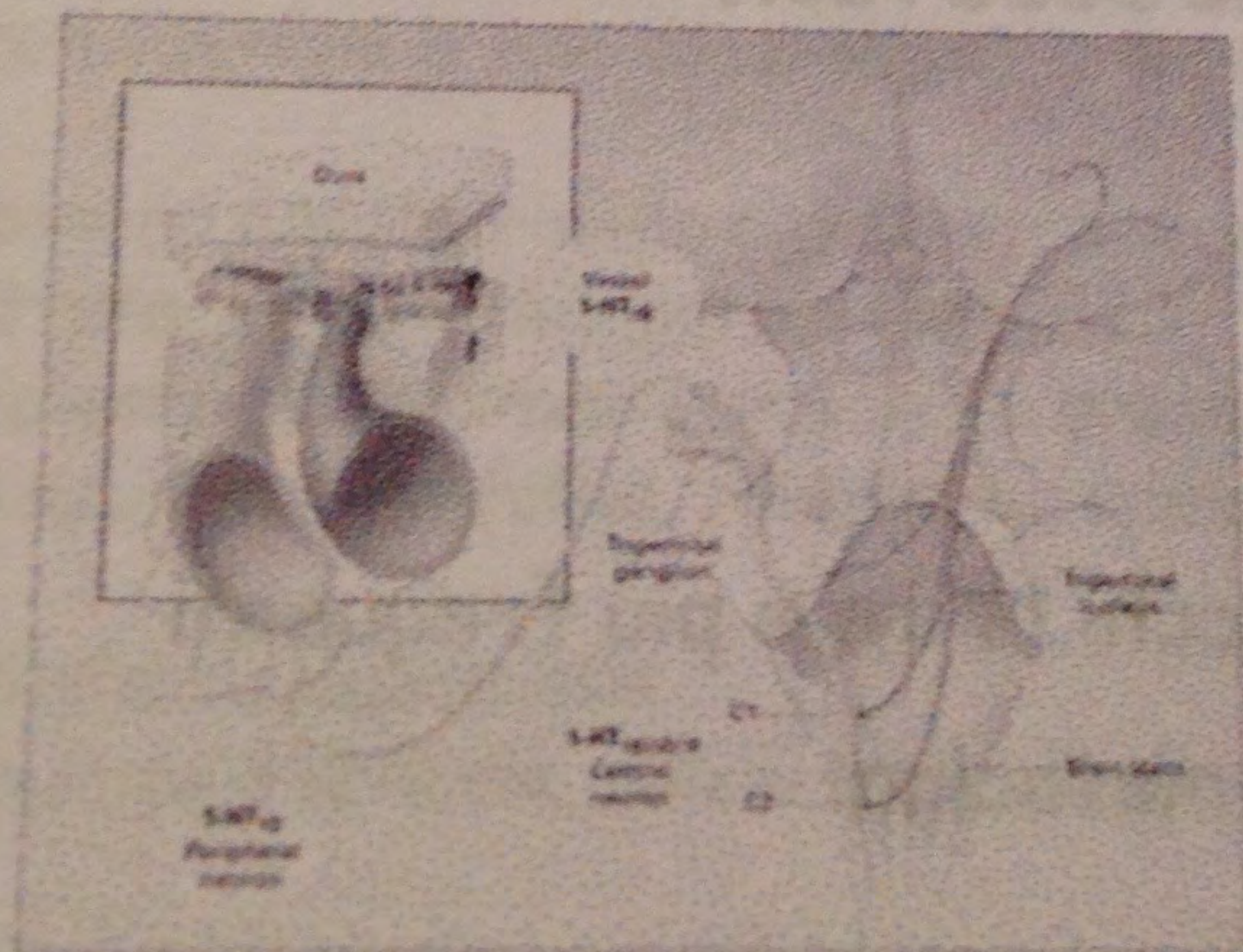



Table 5. Pharmacologic and Clinical Characteristics of Oral Triptans, in Comparison with 100 mg of Sumatriptan.*

Drug and Dose	Pharmacokinetic Profile†	Relief at 2 Hr	Sustained Freedom from Pain	Consistency of Effect‡	Tolerability
Sumatriptan					
50 mg	=	=	=	= or −	=
25 mg	=	−	= or −	−	+
Zolmitriptan					
2.5 mg	+	=	=	=	=
5 mg	+	=	=	=	=
Naratriptan, 2.5 mg	+	−	−	−	++
Rizatriptan					
5 mg	+	=	=	=	=
10 mg	+	+	+	++	=
Eletriptan					
20 mg	+	−	−	−	=
40 mg	+	= or +	= or +	=	=
80 mg	+	+(+)	+	=	−
Almotriptan, 12.5 mg	+	=	+	+	++

*An equals sign indicates a similar value to that associated with 100 mg of sumatriptan; a plus sign indicates superiority to 100 mg of sumatriptan (and a double plus sign indicates considerable superiority); a minus sign indicates inferiority to 100 mg of sumatriptan.

†The pharmacokinetic profile includes bioavailability and the time to maximal concentration during attacks.

‡The unusual design of the study involving rizatriptan makes it difficult to compare the consistency of its effect with the consistency of the effects of the other drugs.

Table 3. Preventive Therapy for Migraine.*

Drug	Dose	Selected Side Effects
Proven or well accepted		
β-Adrenergic–receptor antagonists		
Propranolol	40–120 mg twice daily	Reduced energy, tiredness, postural symptoms; contraindicated in patients with asthma
Metoprolol	100–200 mg daily	
Amitriptyline	25–75 mg at bedtime†	Drowsiness
Divalproex (valproate)	400–600 mg twice daily	Drowsiness, weight gain, tremor, hair loss, fetal abnormalities, hematologic and liver abnormalities
Flunarizine	5–15 mg daily	Tiredness, weight gain, depression, parkinsonism
Serotonin antagonists		
Pizotyline (pizotifen)	0.5–3 mg daily	Drowsiness, weight gain
Methysergide‡	1–6 mg daily	Drowsiness, leg cramps, hair loss, retroperitoneal fibrosis
Widely used but with poor evidence of benefit		
Verapamil	160–320 mg daily	Constipation, leg swelling, atrioventricular conduction disturbances
Selective serotonin-reuptake inhibitors		Anxiety, insomnia
Promising§		
Gabapentin	900–2400 mg daily	Tiredness, dizziness
Topiramate	25–200 mg daily	Confusion, paresthesias, weight loss

*Commonly used preventive therapies are listed with reasonable doses and common side effects. Local prescribing information should be consulted before use.

†In some patients, only 10 mg is needed, although often 1 mg/kg of body weight is required.

‡Treatment must be discontinued for one month every six months.

§There have been positive placebo-controlled studies of these drugs,[36,37] but more data are required.

NEVRALGIE TRIGEMINO-AUTONOMICHE

"CLUSTER HEADACHE"

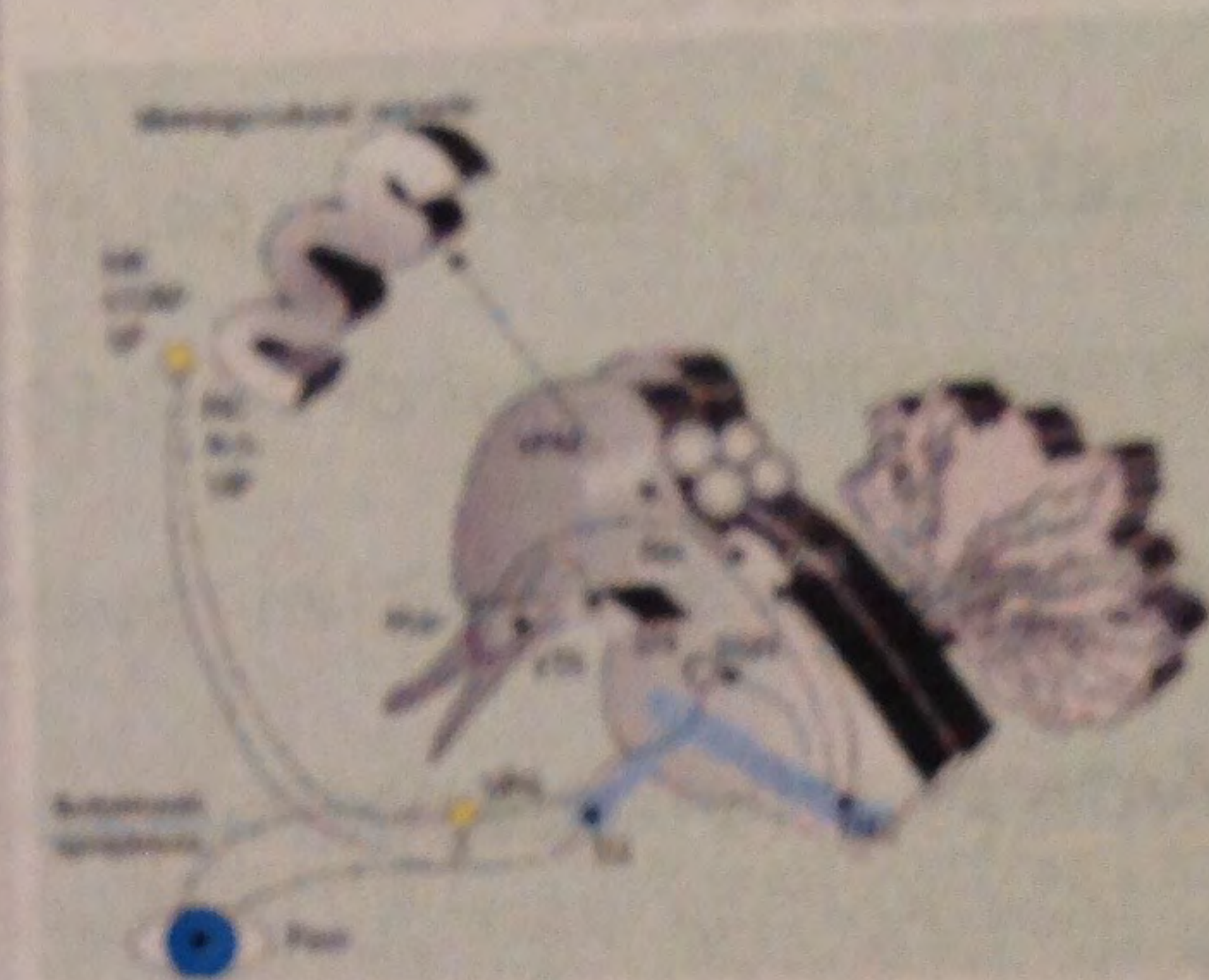
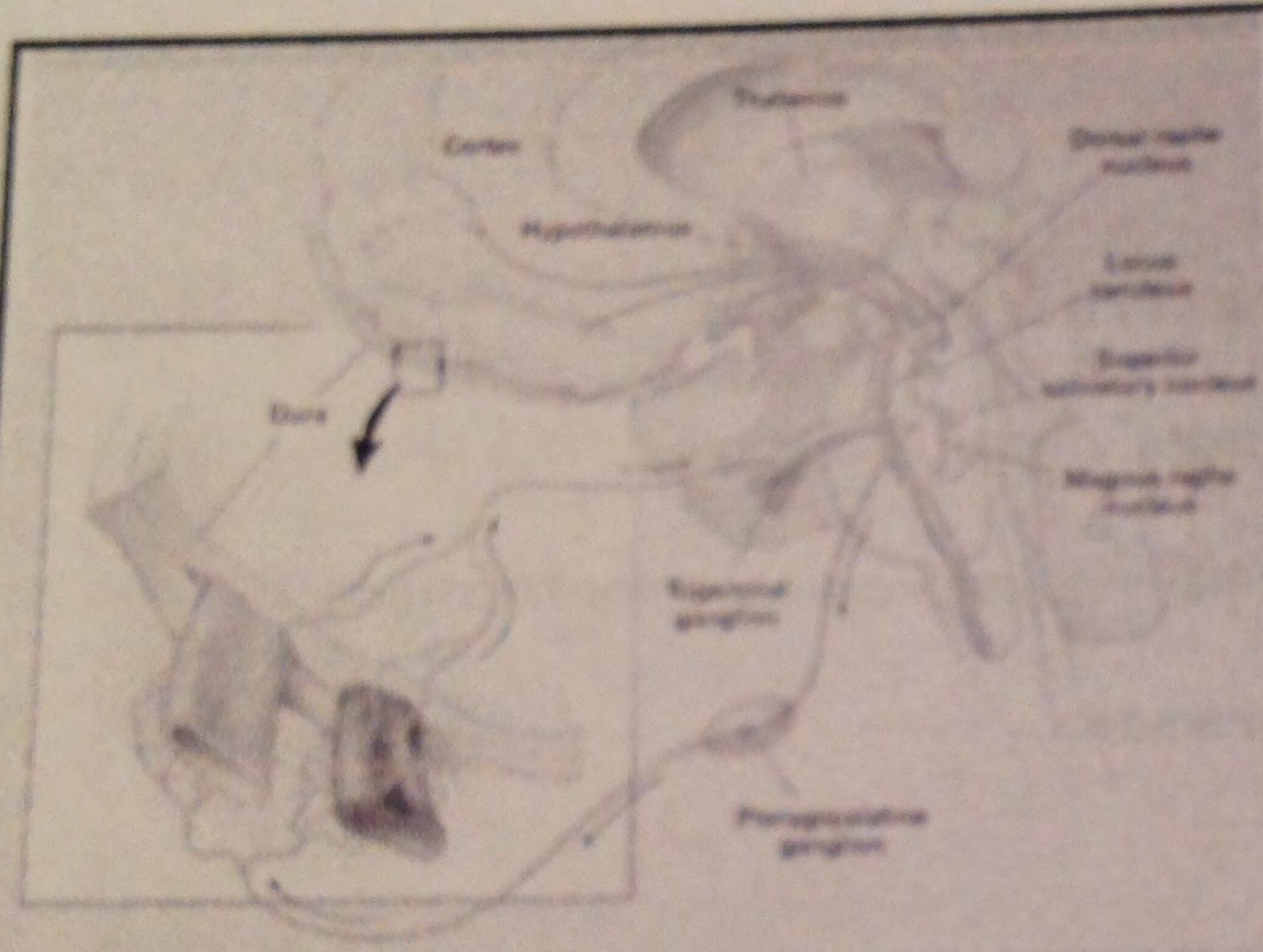
EMICRANIA PAROSSISTICA

SUNCT

EP e SUNCT: attacchi brevi e più frequenti

EP: risposta a indometacina

Patofis

Altera
Dolore
trigem
Sinaps
attiva
caroti
nell'er

Patofisiologia del dolore e manifestazioni autonomiche

Alterazione dei circuiti del tronco che modulano gli impulsi sensitivi
Dolore: impulsi trigeminovascolari che attraverso V1 proiettano nel complesso trigeminocervicale e quindi al talamo
Sinapsi tra neuroni pontini e il nucleo salivatore superiore con conseguente attivazione parasimpatica attraverso il ganglio pterigopalatino, otico, e gangli carotidei (**riflesso trigemino-autonomico**: presente normalmente, attivo nell'emicrania, prevalente nelle cefalalgie trigemino-autonomico)

Cefalea a grappolo

Tra le condizioni più dolorose ("cefalea suicida")
Cefalea di Horton, cefalea istaminica

Attacchi stereotipici

Misdiagnosticata come nevralgia trigeminale, sinusite, malattia dentaria

Forma episodica: attacchi dolorosi da 7 giorni a 1 anno intervallati da periodi di benessere di 1 mese o più

Forma cronica: attacchi di dolore per periodi > 1 anno senza remissioni o con remissioni < 1 mese

Epidemiologia: prevalenza di 1:500 M:F 3:1

Non sono stati identificati geni causativi

Familiarità con forme autosomiche dominanti a bassa penetranza, forme recessive, o ereditarietà multifattoriale

Criteri

A. Al

B. D

C. C

D.

E.

Criteri diagnostici della CG

A. Almeno 5 attacchi soddisfacenti i criteri B-D

B. Dolore marcato orbitario, sovraorbitario e/o temporale unilaterale con durata di 15-180 min

C. Cefalea accompagnata da almeno 1 dei seguenti segni:
   1. Iniezione congiuntivale ipsilaterale e/o lacrimazione
   2. Congestione nasale ipsilaterale e/o rinorrea
   3. Edema palpebrale ipsilaterale
   4. Sudorazione facciale e frontale ipsilaterale
   5. Miosi e/o ptosi ipsilaterale
   6. Agitazione

D. Attacchi con frequenza di 1 a dì alterni a 8 al giorno

E. Esclusione di altre cause

Clinica

Inizio tipico nella III decade (range 1 anno-70 anni)

Caratteristica principale: periodicità con il primo periodo di cluster della durata di 6-12 settimane e successiva remissione di mesi o anni

Pattern tipico: 2 cluster/anno con 1-3 attacchi/giorno

Attacchi durante la notte 1-2 ore dopo l'addormentamento (inizio della fase REM)

Evoluzione verso la forma cronica nel 10%, remissione nel 50%

Dolore unilaterale (stesso lato durante il singolo cluster) retroorbitario e temporale (sindrome superiore) o alla guancia o mandibola (sindrome inferiore)
Sensazione di "occhio che esce fuori" o "trafitto da barra metallica calda"

Inizio brusco o preceduto da sensazione di pressione locale

Il dolore si intensifica rapidamente con picco in 5-10 minuti e persiste per 45-120 minuti (occasionalmente 12 ore o più)

Alla fine del singolo attacco brevi periodi di sollievo alternati a dolore intenso

Durante l'attacco il paziente evita il clinostatismo, si muove continuamente, può sfregare o battere il capo contro una parete, applicare ghiaccio o oggetti caldi, comprimere l'occhio o la zona dolorante
Molti pazienti considerano il suicidio e alcuni lo tentano

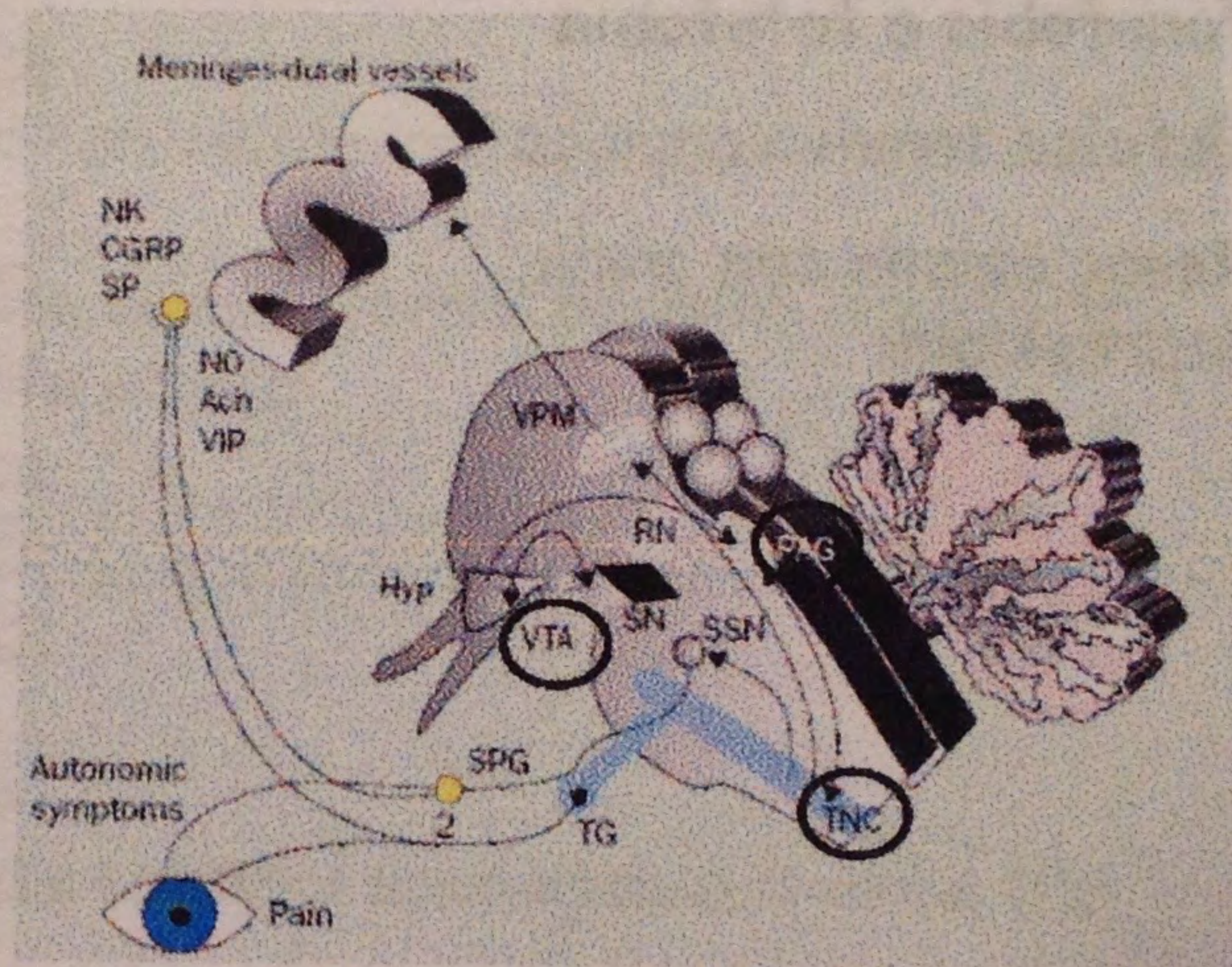
Fase dolorosa: blocco nasolacrimale omolaterale con lacrimazione, congiuntiva iniettata, arteria temporale distesa
Ptosi e miosi omolaterale (Horner parziale), > pressione oculare
Non infrequenti nausea, fotofobia, fonofobia, osmofobia

Alta incidenza di ulcera duodenale
Cute facciale a buccia d'arancia, solchi nasolabiali profondi

CEFALEA A GRAPPOLO: FISIOPATOLOGIA

IPOTALAMO: struttura chiave (ritmicità circadiana e disfunzione endocrina)

Connessioni con strutture del tronco (modulazione del dolore): nu.caudale trigeminale (TNC), grigio periacqueduttale (PAG), area tegmentale ventrale (VTA)

Attivazione branca oftalmica V= dolore
Attivazione parasimpatico= sintomi autonomici

NK=neurokinine; **CGRP**=calcitonin generelated peptide; **SP**=substance P; **Ach**=acetylecholine; **VIP**=vasoactive intestinal peptide; **RN**=raphe nucleus; **TG**=trigeminal ganglion; **PG**=sphenopalatine ganglion; **SSN**=superior salivary nucleus.

Maschi adulti g

M/F: 5:1

Dolore orbitar
irradiazione c

Sintomatologi
6-12 settimar

Rinorrea, inie
miosi, lacrimo

Maschi adulti giovani (20-50 aa)

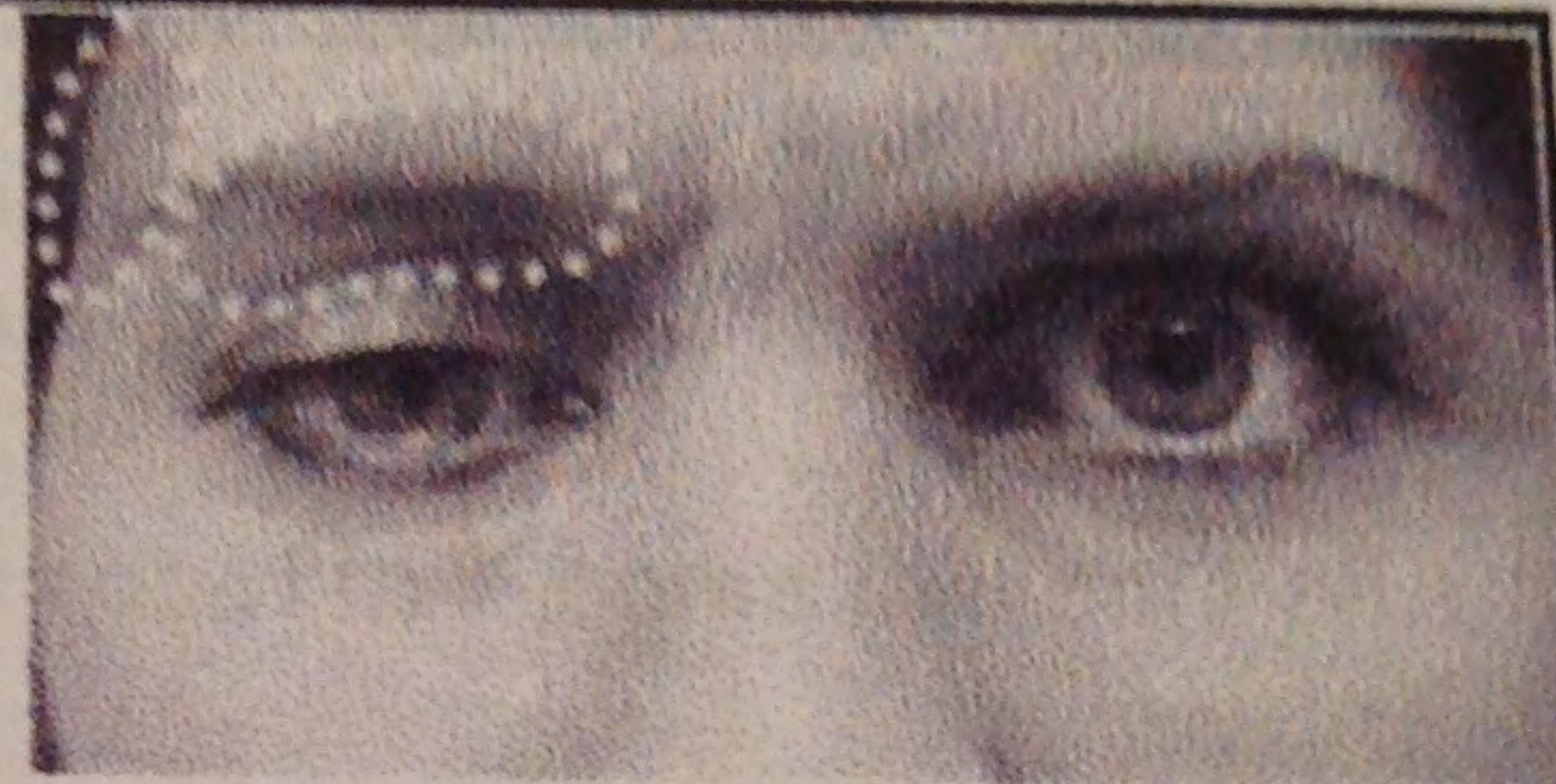
M/F: 5:1

Dolore orbitario unilaterale con irradiazione circostante, notturno

Sintomatologia quotidiana per 6-12 settimane

Rinorrea, iniezione congiuntivale, miosi, lacrimazione, flushing

Emicrania parossistica

Esordio nella terza decade, M:F 2:1
Attacchi da 1 a 40 al giorno, durata di 10-30 minuti (2-120), con dolore nella regione orbitaria, periorbitaria o temporale

I periodi di cefalea durano da 2 settimane a 5 mesi con remissioni da 1 a 36 mesi

Ogni singolo parossismo è accompagnato da disturbi autonomici ipsilaterali: lacrimazione, miosi, ptosi, edema palpebrale, iniezione congiuntivale, congestione nasale, rinorrea/sudorazione facciale

<u>Casi secondari</u>: da escludere con RMN

EP: risponde all'indometacina (25-300 mg/die): iniziare con 25 mg x 3 x 3 giorni, quindi 50 x 3 x 3 giorni, successivamente 75 mg x 3 x 3 giorni

La cefalea recede 1-2 giorni dopo l'inizio della dose efficace (scalare di 25 mg ogni 3 giorni)

SUNC
conju

Cefa
5-24

Paro
stim

Att
fasi

Int

La
ce

Nu

Te

SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform attacks with conjunctival injection and tearing)

Cefalalgia unilaterale con dolore nevralgico intenso, della durata di 5-240 secondi

Parossismi dolorosi nella regione orbitaria o periorbitaria, scatenati da stimoli cutanei o movimenti del collo

Attacchi da 1 al giorno a 30 per ora con paziente libero da dolore nelle fasi intercritiche

Intensa iniezione congiuntivale e lacrimazione

La durata breve degli attacchi e la frequenza distinguono la SUNCT dalla cefalea a grappolo

Numerosi casi di SUNCT secondaria: eseguire sempre RMN

Terapia: carbamazepina, lamotrigine (indometacina: nessun effetto)

Cefalea tensiva o da contrazione muscolare

Cefalee croniche non associate a sintomi neurologici focali o sintomi gastrointestinali, attribuite a contrazione dei muscoli dello scalpo, collo, mandibola

EMG in fase acuta non rileva differenze con l'emicrania

Sensibilità a vasodilatatori (alcool e nitroglicerina) non differenti dall'emicrania

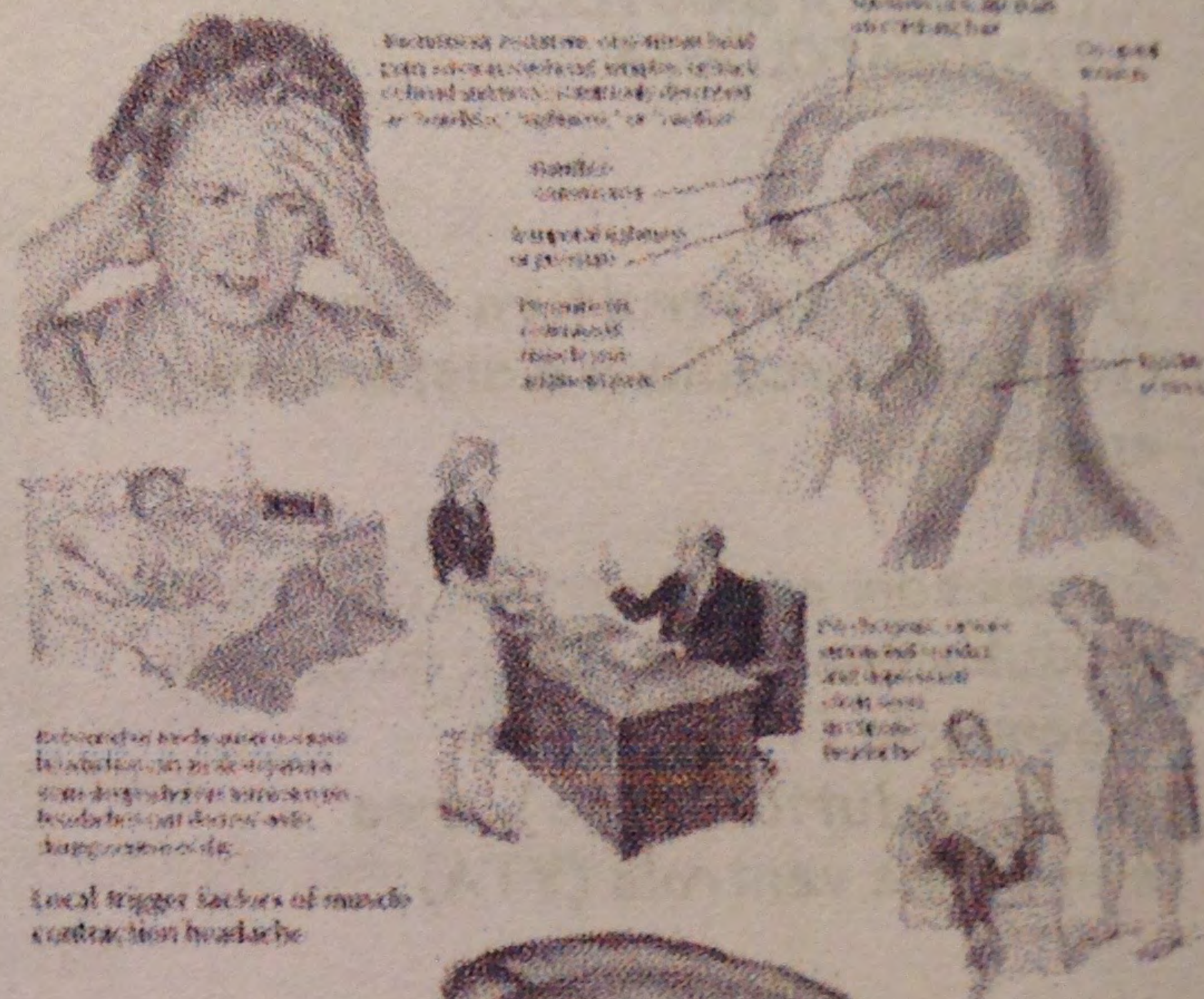
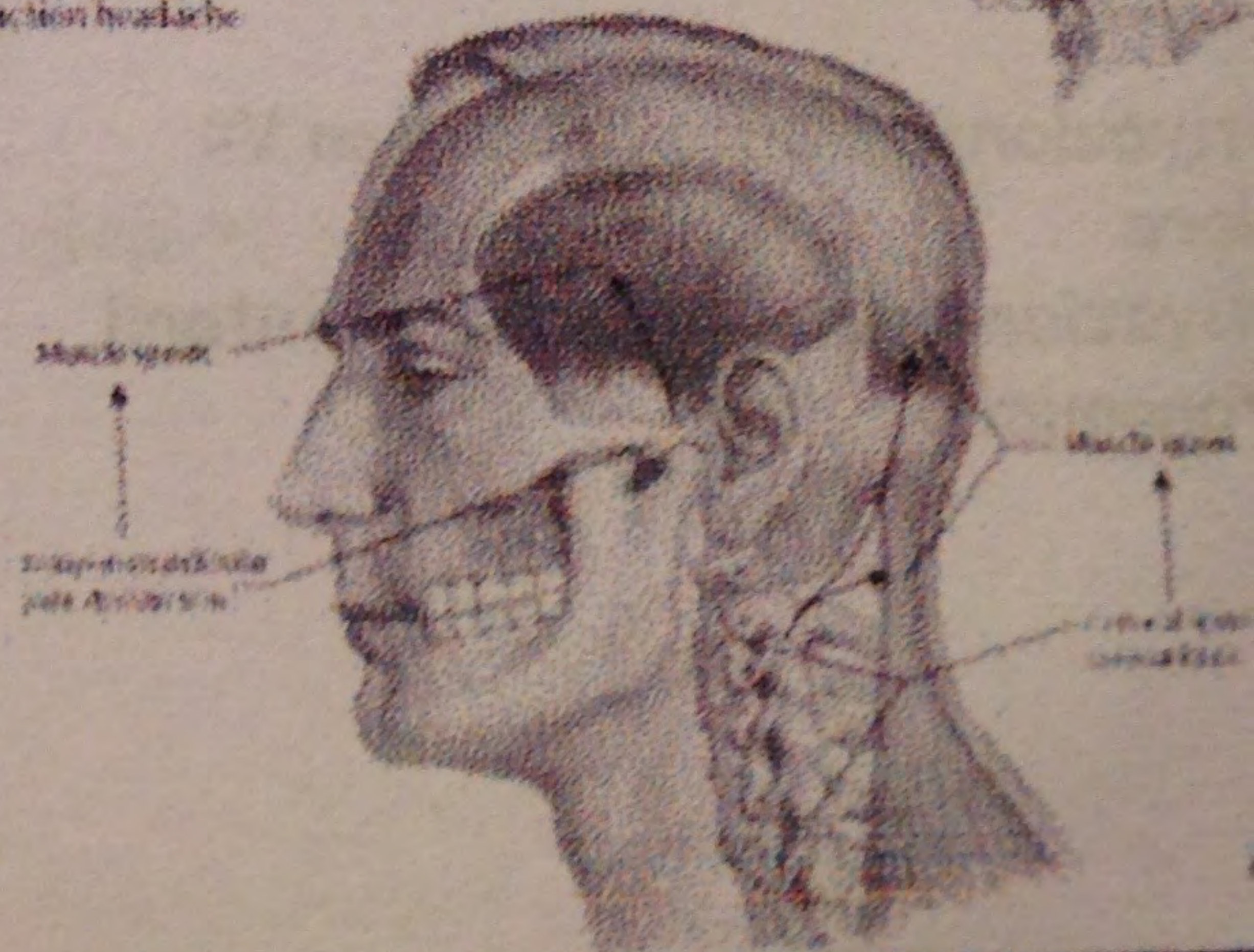
Dolore a volte pulsante

Cefalea tensiva ed emicrania: estremi di un continuum

Bilaterale, occipitonucale, temporale o frontale, non pulsante

Assenza di nausea, vomito, fonofobia e fotofobia

Cefalea tensiva cronica

Associazione con ansia, depressione

Criteri diagnostici cefalea episodica tipo-tensiva

A. Almeno 10 episodi < 1 giorno/mese in media (<12 giorni/anno) soddisfacenti i criteri B-D

B. Durata della cefalea da 30 minuti a 7 giorni

C. Cefalea con almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
   1. Localizzazione bilaterale
   2. Gravativa/costrittiva (nonpulsante)
   3. Intensità medio/moderata
   4. Non aggravata da attività fisica tipo camminare o salire le scale

D. Entrambi:
   1. No nausea o vomito
   2. Fotofobia o fonofobia (non più di uno)

E. Esclusione di altre cause

Epidemiologia

Da 30% a 78% nell'arco della vita

Sintomi clinici

Sintomi bilaterali (occipitonucali, bitemporali, o bifrontali)

Spesso descritti come dolore a fascia, oppressione, bruciore

Oscillazioni durante la giornata o costante per giorni, settimane, mesi

Non alterazioni del sonno

Patofisiologia

Dimostrazione di allodinia e iperalgesia in pazienti con CT
Aumentata sensibilità miofasciale da ipersensibilità dei neuroni sensitivi di secondo ordine a livello delle corna posteriori/nucleo trigeminale/neuroni sovraspinali
Diminuita attività antinocicettiva

Obiettività: ipersensibilità dei muscoli temporali e cervicali con limitazione dei movimenti del collo

Fattori psicologici

Ansia, depressione, rabbia, ostilità contribuiscono alla genesi della cefalea tensiva
Le sindromi somatoformi ed il dolore somatoforme possono presentare cefalea come componente del quadro clinico

Decorso e prognosi

Può persistere per anni
Remissione spontanea in alcuni casi
Depressione reattiva, dipendenza da farmaci conseguono a volte alla cefalea tensiva

Terapia

Forme occasionali: aspirina o acetaminofene

FANS: naproxene, ketoprofene, o ibuprofene

Miorilassanti per trattamento a breve termine

Profilassi: amitriptilina 50 mg/die; singola dose serale ben tollerata

Triciclici e topiramato

Cefalea primaria scatenata dalla tosse

Inizio improvviso dopo breve manovra di Valsalva (tosse, riso, starnuto)

Dolore lancinante di durata tra secondi e qualche minuto

Cefalea bilaterale, occipitale o suboccipitale

Età media alla diagnosi: 67 anni (range 44-81)

> 50% dei pazienti con anomalie: Chiari-like, "spontaneous CSF leak", tumori, ematoma subdurale, aneurismi

Trattamento: indometacina, acetozalamide, topiramato

Cefalea da attività fisica

Forma pulsante, bilaterale, scatenata da esercizio fisico
Non esplosiva, ingravescente, della durata di 5 min-48 ore
Prevenzione: evitare esercizio eccessivo in alta quota o al caldo
Sintomi di accompagnamento: vomito, diplopia, rigidità cervicale

Cause secondarie: ESA, metastasi, sinusite, feocromocitoma, cardiopatie ischemiche

Trattamento preventivo: beta-bloccanti o indometacina

Cefalea primaria associata ad attività sessuale

Esordio durante il rapporto o all'orgasmo

Tipo 1: cefalea preorgasmica (22% dei pazienti) è una cefalea sorda con incremento graduale durante il rapporto

Tipo 2: cefalea orgasmica (78% dei pazienti) è improvvisa (dd con ESA o dissecazione arteriosa)

Età all'esordio: 35 anni con prevalenza maschile

Dolore bilaterale, durata media di 30 minuti (range 1' a 24 ore)

Indometacina (50-100 mg) come profilassi 1 ora prima

Attacchi frequenti: propranololo, metoprololo

Cefalea ipnica

Forma primitiva con attacchi che svegliano il paziente
Età media d'esordio: 63 anni

Dolore da medio a moderato, bilaterale in 2/3 dei casi, 15-180' di durata

A. Dolore sordo che soddisfi i criteri da B a D
B. Insorge solo durante il sonno e sveglia il paziente
C. Almeno 2 delle seguenti caratteristiche:
   1. Occorrenza più di 15 volte al mese
   2. Durata di almeno 15 minuti dopo la sveglia
   3. Pazienti > di 50 anni
D. Non segni autonomici, ma solo nausea, fotofobia, o fonofobia
E. Esclusione di altre patologie

Attacchi: esordio durante il sonno non-REM o REM

Caffeina (caffè americano o espresso) prima di andare a letto ha effetto preventivo, oppure litio, melatonina o indometacina

Chronic daily headache (CDH)

Cefalea > 15 giorni al mese per > 3 mesi

CDH secondaria: ipertensione endocranica idiopatica, ipotensione endocranica, lesioni occupanti spazio, arterite a cellule giganti, cefalea cervicogenica meningite cronica, da abuso di farmaci

CDH primaria: episodi di cefalea alternati a benessere

CDH di breve durata (< 4 ore): cefalea a grappolo, emicranie parossistiche, cefalea ipnica, SUNCT, da esercizio e tosse

CDH di lunga durata (> 4 ore): emicrania cronica, cefalea cronica tensiva, emicrania continua (EC), e la "new daily persistent headache"

EC e la forma da abuso di farmaci sono le più frequenti

Fattori di rischio per EC: obesità, storia di attacchi frequenti (> 1 a settimana), consumo di caffeina, abuso di analgesici, oppioidi, ergotaminici, triptani

Cefalea d

Abuso di fa
indotta e m

Prevalenza

Non sempr
ergotamin

Intervallo
2.7 per e

Criteri d
mesi dall

Patogen
alterazi
ipometo

Cefalea da abuso di farmaci

Abuso di farmaci (> 10 giorni al mese) in pazienti con cefalea frequente, indotta e mantenuta dai farmaci stessi

Prevalenza: 1.4%

Non sempre recede con la discontinuazione dei farmaci (analgesici, oppioidi, ergotamina, triptani)

Intervallo tra assunzione e svilluppo della sindrome: 1.7 anni per i triptani, 2.7 per ergotaminici, 4.8 per gli analgesici

Criteri diagnostici: pattern di cefalea episodica (<15 giorni/mese) entro 2 mesi dalla sospensione

Patogenesi non chiarita: sensibilizzazione centrale trigeminale da alterazione di inibizione centrale degli stimoli nocicettivi (PET: ipometabolismo delle regioni orbitofrontali)

Terapia della cefalea da abuso di farmaci

PRINCIPI GENERALI

Supporto, stretto follow-up per 8-12 settimane
Sospendere fumo e caffeina, esercizio fisico, pasti e sonno regolari
Terapia comportamentale

SOSPENSIONE DEI FARMACI

Sospensione brusca dei farmaci (eccetto barbiturici e oppioidi, da scalare in 2-4 settimane)

TERAPIA DI TRANSIZIONE
Prednisone 60-100 mg per 5 giorni (opzionale)

TERAPIA ACUTA

FANS (naproxene, Ketoprofene, indometacina) < 3 giorni/settimana per
Diidroergotamina intranasale, s.c., i.m.
Antiemetici (metoclopramide, proclorperazine, ondansetron)

Emicrania cronica

Caratterizzata da cefalea in > 15 giorni al mese ed almeno 8 giorni con dolore tipico e/o risposta a triptani o ergotamina

Se associata ad abuso di farmaci (condizione frequente): diagnosi di probabile CAF, sino alla risposta alla sospensione dei farmaci dopo 2 mesi

Se persiste dopo la sospensione dei farmaci: diagnosi di EC

Pazienti con EC hanno una storia di emicrania episodica, con inizio nella seconda/terza decade e l'evoluzione verso l'EC è graduale o brusco nel 30%

EC: alternarsi di attacchi con caratteristiche di emicrania ad altri tipo cefalea tensiva

Emicrania continua

Cefalea unilaterale continua all'emicranio o ad area focale

F:M 2: 1, esordio tra 5-67 anni

Simile ad attacco di emicrania prolungato per giorni o settimane, con accentuazioni parossistiche di aumentata intensità del dolore

Le fasi di aumentata intensità da 20' a diversi giorni, sono accompagnate da disturbi autonomici, meno marcati rispetto all'EP o alla cefalea a grappolo

EC può essere osservata nel contesto di abuso di farmaci

Considerare indometacina in pazienti con dolore cronico unilaterale non responsivo ad antiemicranici e con segni autonomici (risposta nella EC)

Altri farmaci: diidroergotamine, corticosteroidi, acetaminofene/caffeina, lamotrigine, topiramate, melatonina, litio

"Cold-Sti

Cefalea ger
(nuoto) o p
freddi (ice

Prevalenza

Patofisiolo

Clinica: do
occipitale
dopo 1-5

"Cold-Stimulus Headache"

Cefalea generalizzata dopo esposizione del capo ad ambiente freddo (nuoto) o passaggio nel palato e faringe posteriore di solidi, liquidi o gas freddi (*ice cream headache*)

Prevalenza globale di 15% nella fascia compresa tra 25-64 anni

Patofisiologia: vasocostrizione riflessa

Clinica: dopo stimolo freddo dolore mediofrontale, bitemporale o occipitale con picco nell'arco di 20-60 secondi e successiva remissione dopo 1-5 minuti

"Neck-Tongue Syndrome"

Dolore parossistico e parestesie in una emilingua dopo movimenti del collo

Altri sintomi di accompagnamento: dolore occipitale, al collo, o a livello dei trapezi, parestesie alla mano ipsilaterale,

Fibre propriocettive della lingua → C2 via n. linguale e ipoglosso

Sublussazione atlantoassiale comprime la radice dorsale di C2 durante rotazione del collo: parestesie o sensazione di movimento alla lingua ipsilaterale

Condizione generalmente benigna.

Terapia: antiinfiammatori; collare cervicale

Dolore facciale idiopatico persistente (dolore facciale atipico)

Pazienti di mezza età, femmine

Di solito scatenato da chirurgia o traumi alla faccia, denti, gengive

Dolore alla piega nasolabiale o su un lato del mento
Può diffondere ad aree più ampie della faccia e collo
Dolore sordo, profondo e poco localizzato
Generalmente unilaterale, costante durante la giornata, peggiora con il tempo

Non influenzato dalla temperatura, alcool, insensibile all' anestesia del V

Anestesia dolorosa

Anestesia o ipoestesia dolorosa persistente nel territorio del V, di un ramo del V, o dei nervi occipitali

Correlato a trauma chirurgico dei nervi occipitali o del ganglio trigeminale

Di solito complicanza di rizotomia o termocoagulazione per nevralgia trigeminale

Anestesia dolorosa può essere più grave della nevralgia trigeminale

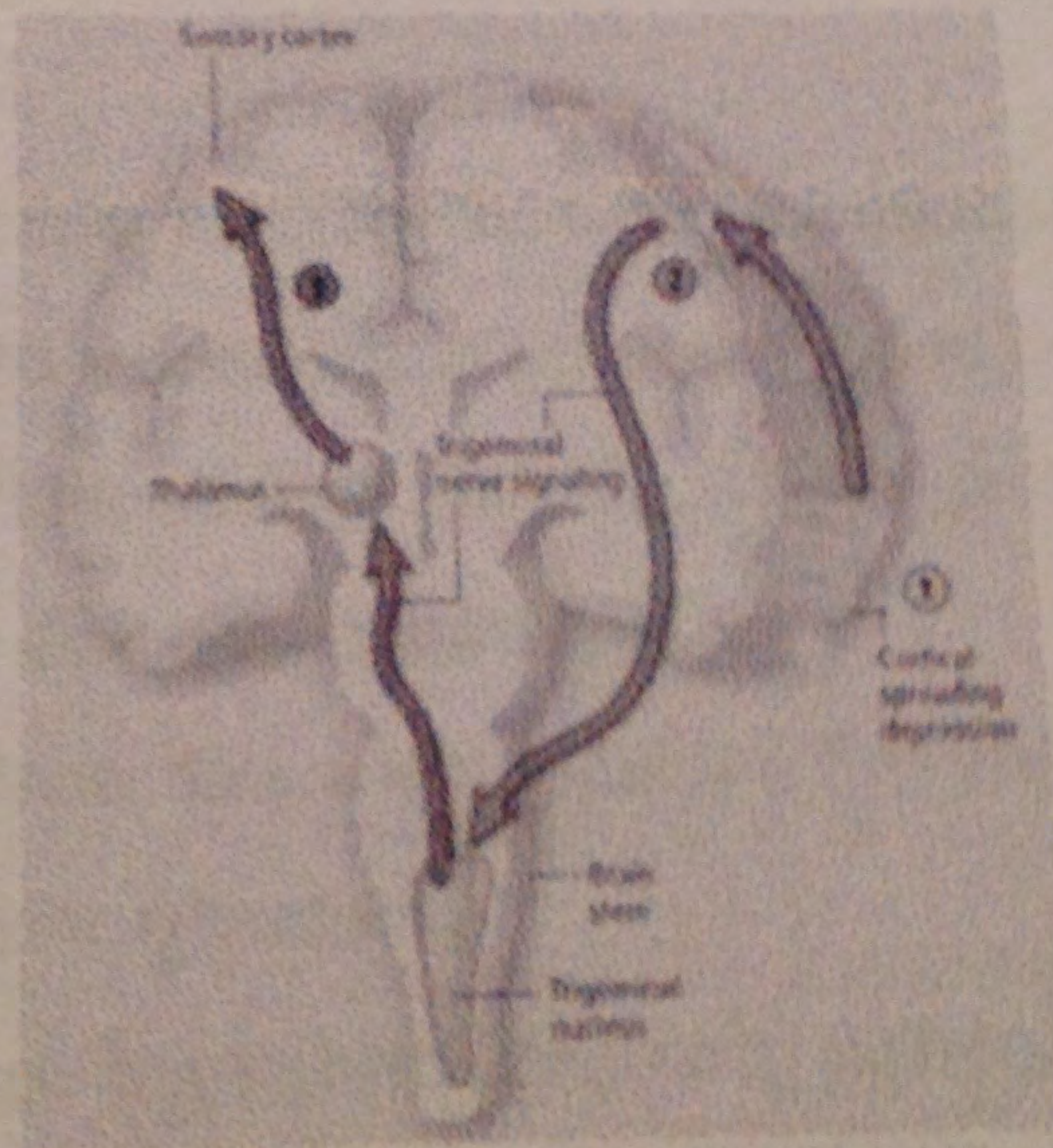
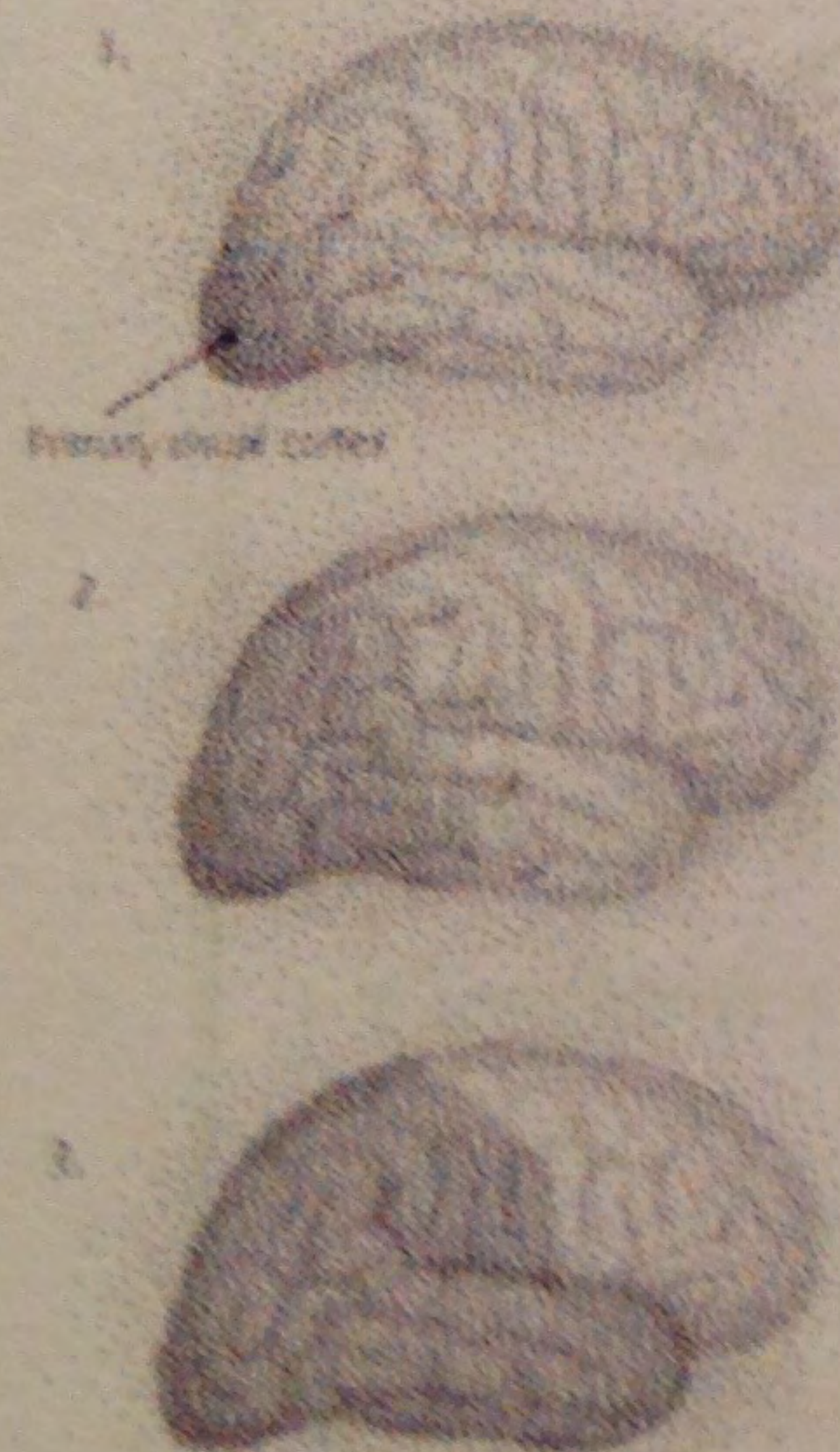
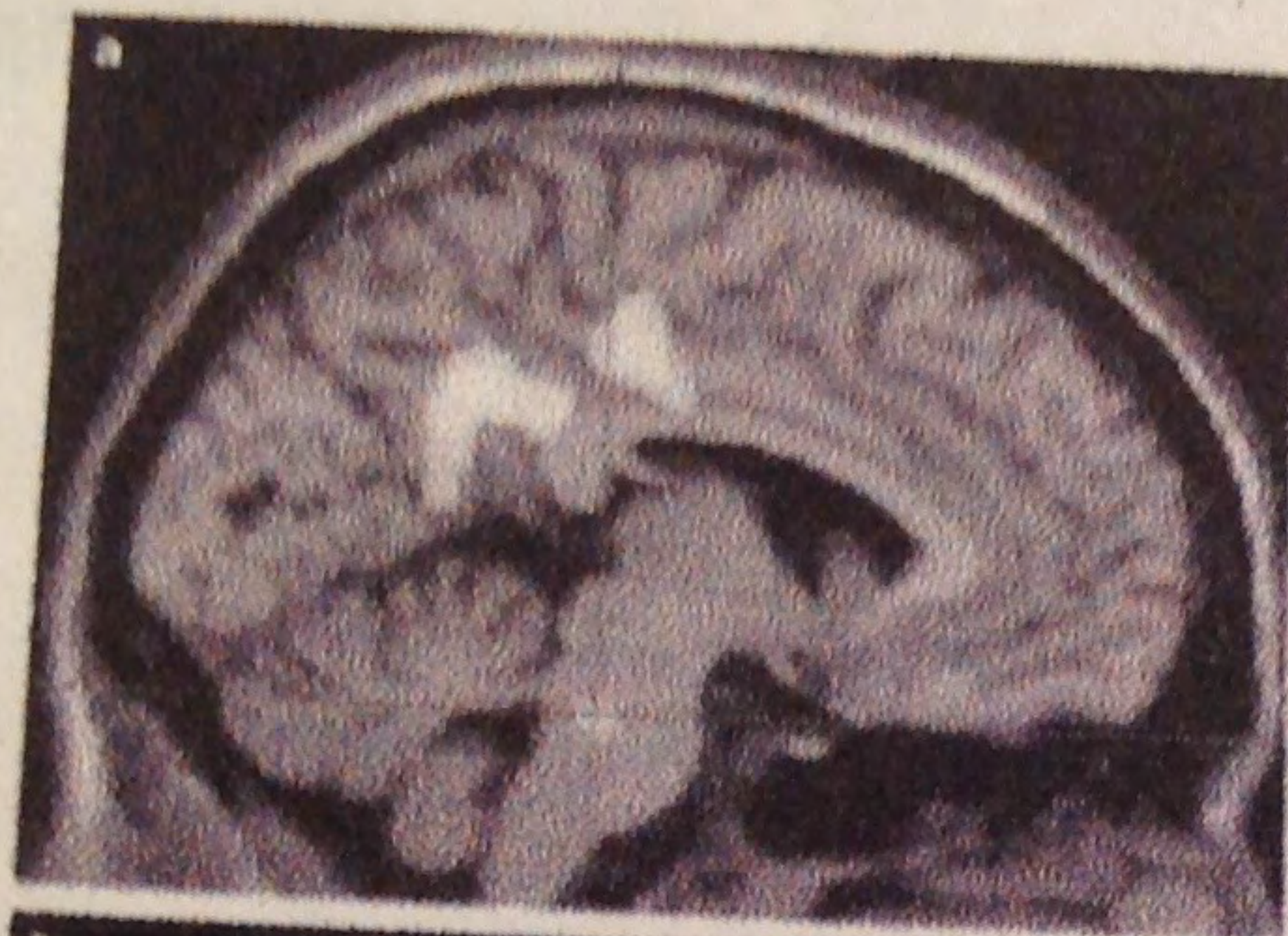
Profilassi EC e CAF

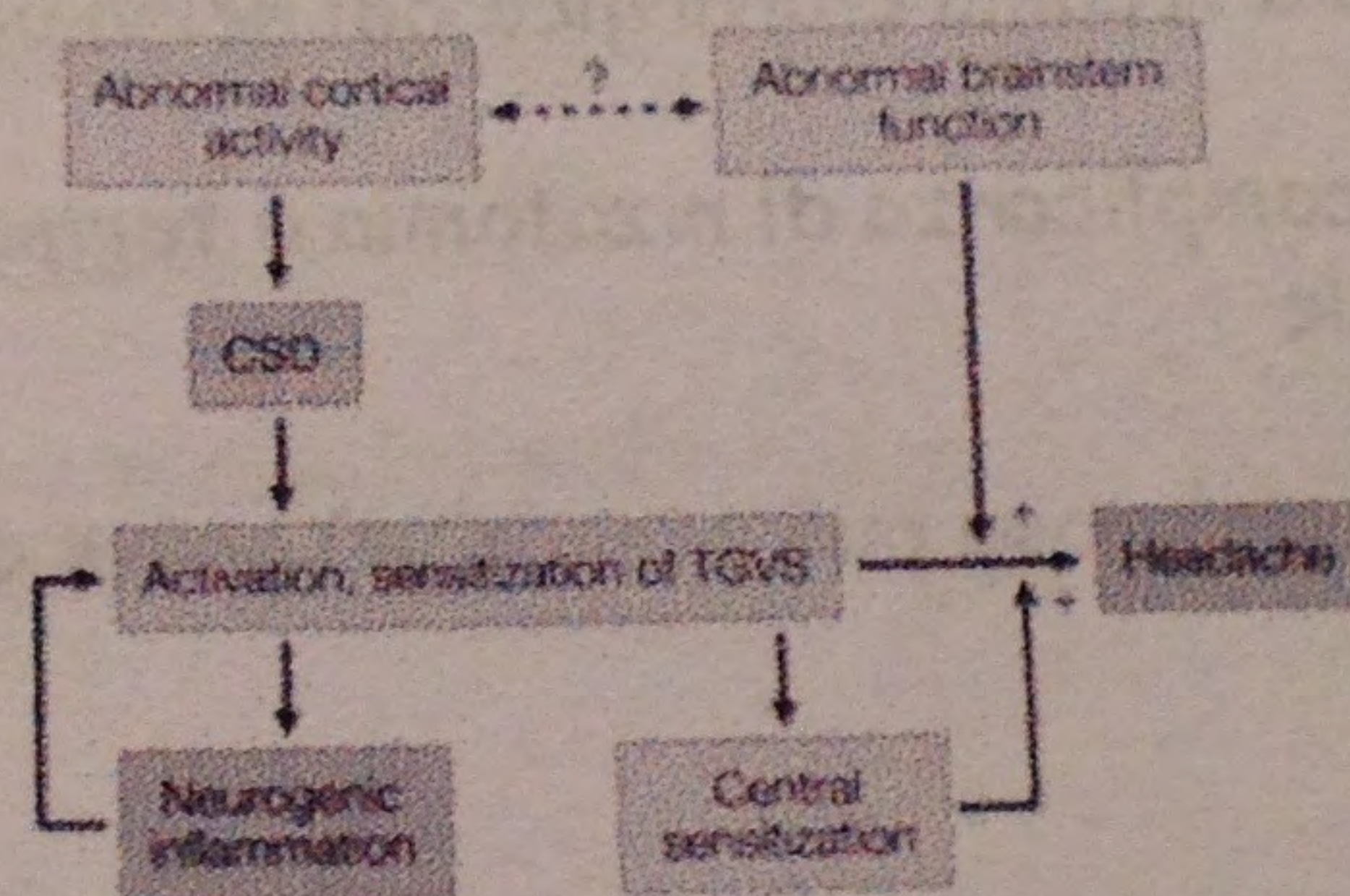
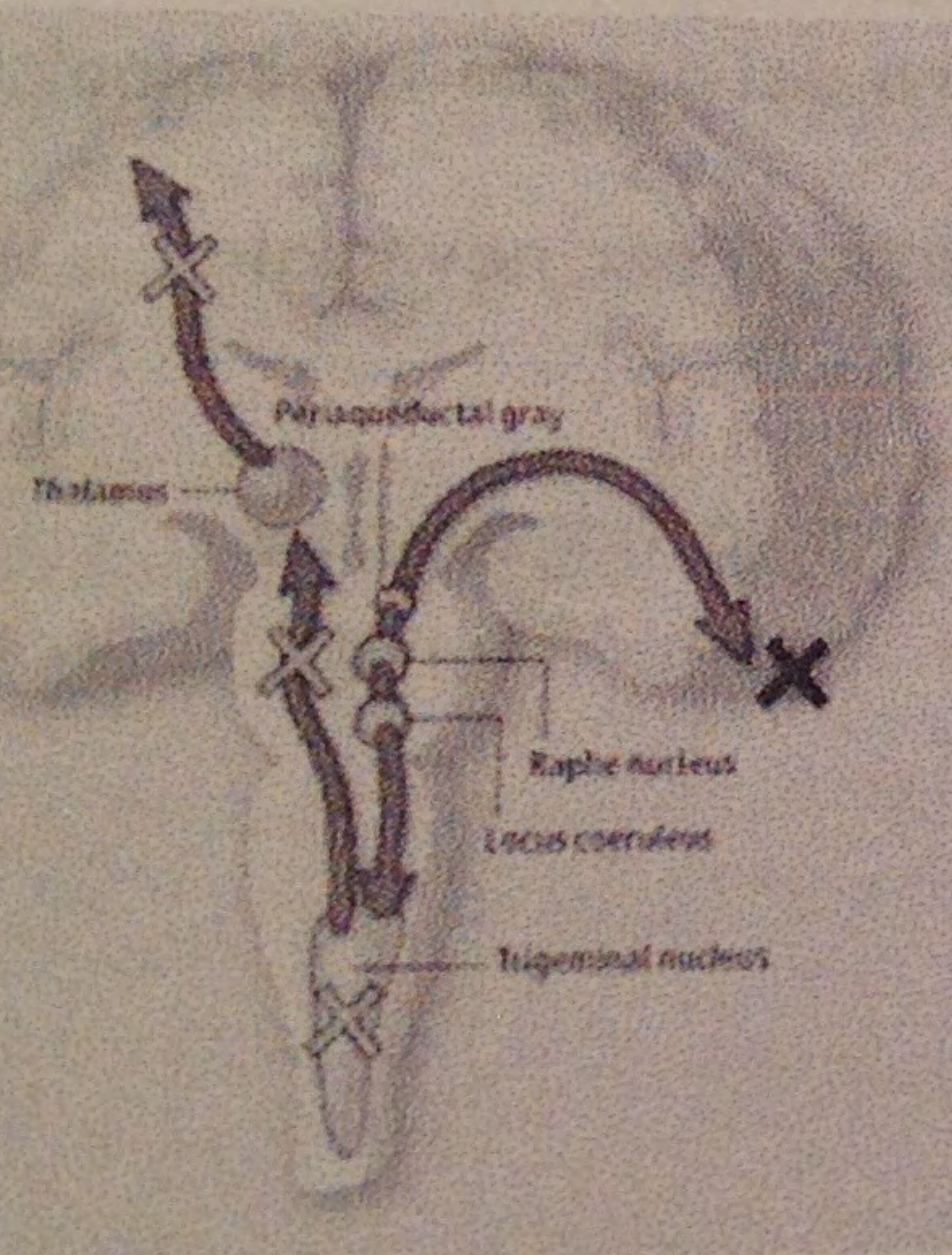
Antidepressivi: Amitriptiline 50-100 mg
Fluoxetine 20-60 mg

Antiepilettici: Divalproex 500-2000 mg
Topiramate 50-200 mg

Tossina botulinica tipo A 25-200 unità ogni 3 mesi

"Spreading depression"

Onda di depolarizzazione neuronale progressiva con intensa attività elettrica seguita da depressione dell'attività neuronale

Attivazione dei nuclei pontini dorsolaterali nell'emicrania episodica acuta (a) e nell'emicrania cronica (b)

"Cortical spreading depression" (CSD) attiva gli afferenti trigeminovascolari (TGVS) con risposte corticali, meningee e del tronco che scatenano il dolore
CSD causa aumento di flusso della meningea media da attivazione trigeminale e parasimpatica e con aumentata filtrazione di plasma nella dura tramite aumentata produzione di ossido nitrico
Alterazioni dei nuclei antinocicettivi del tronco favoriscono ipereccitabilità del V

Nature Reviews | Neuroscience

CEFALEE SECONDARIE

1. Cefalee da trauma cranico o cervicale
2. Cefalee da disordini vascolari cranici o cervicali
3. Cefalee da patologie intracraniche non vascolari e non infettive
4. Cefalee da uso o sospensione di sostanze
5. Cefalee attribuite a infezione
6. Cefalee attribuite a disturbi dell'omeostasi
7. Cefalee o dolore facciale da patologie del cranio, collo, occhi, orecchi, naso, seni, denti, bocca
8. Cefalea da disordini psichiatrici
9. Nevralgie craniche e cause centrali di dolore facciale
10. Altre cefalee, nevralgie craniali, algie facciali centrali o primarie

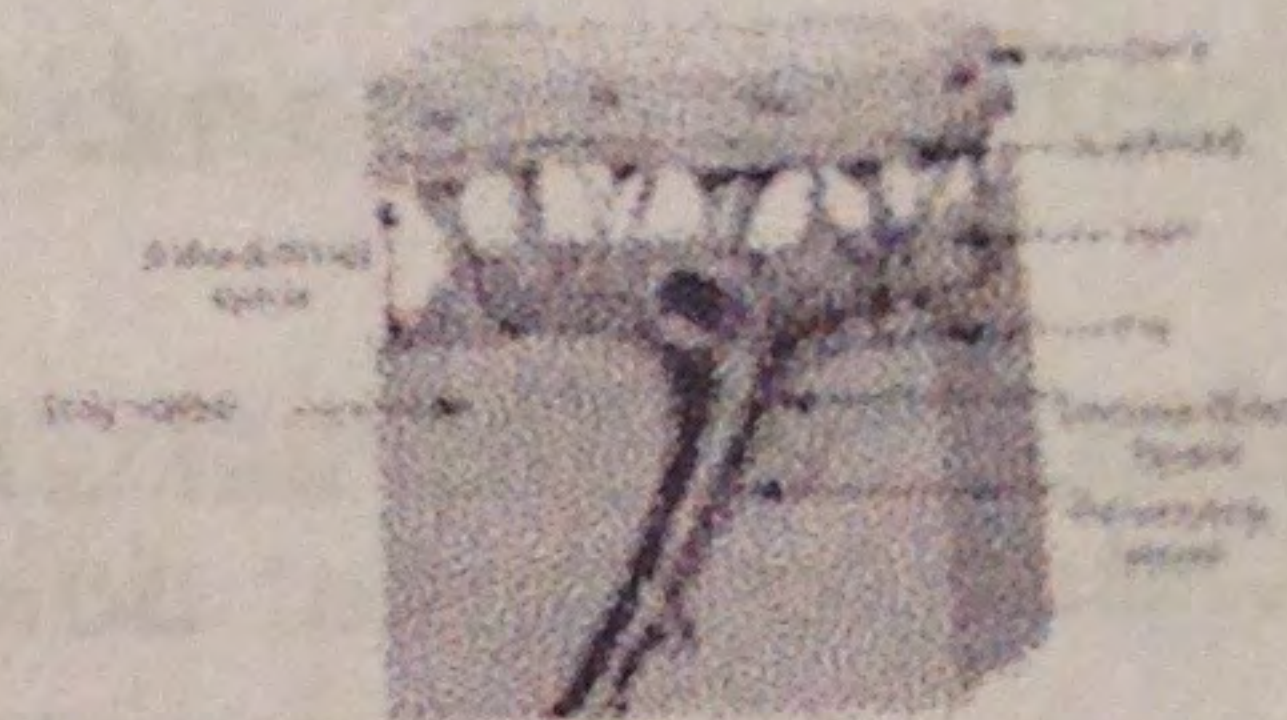
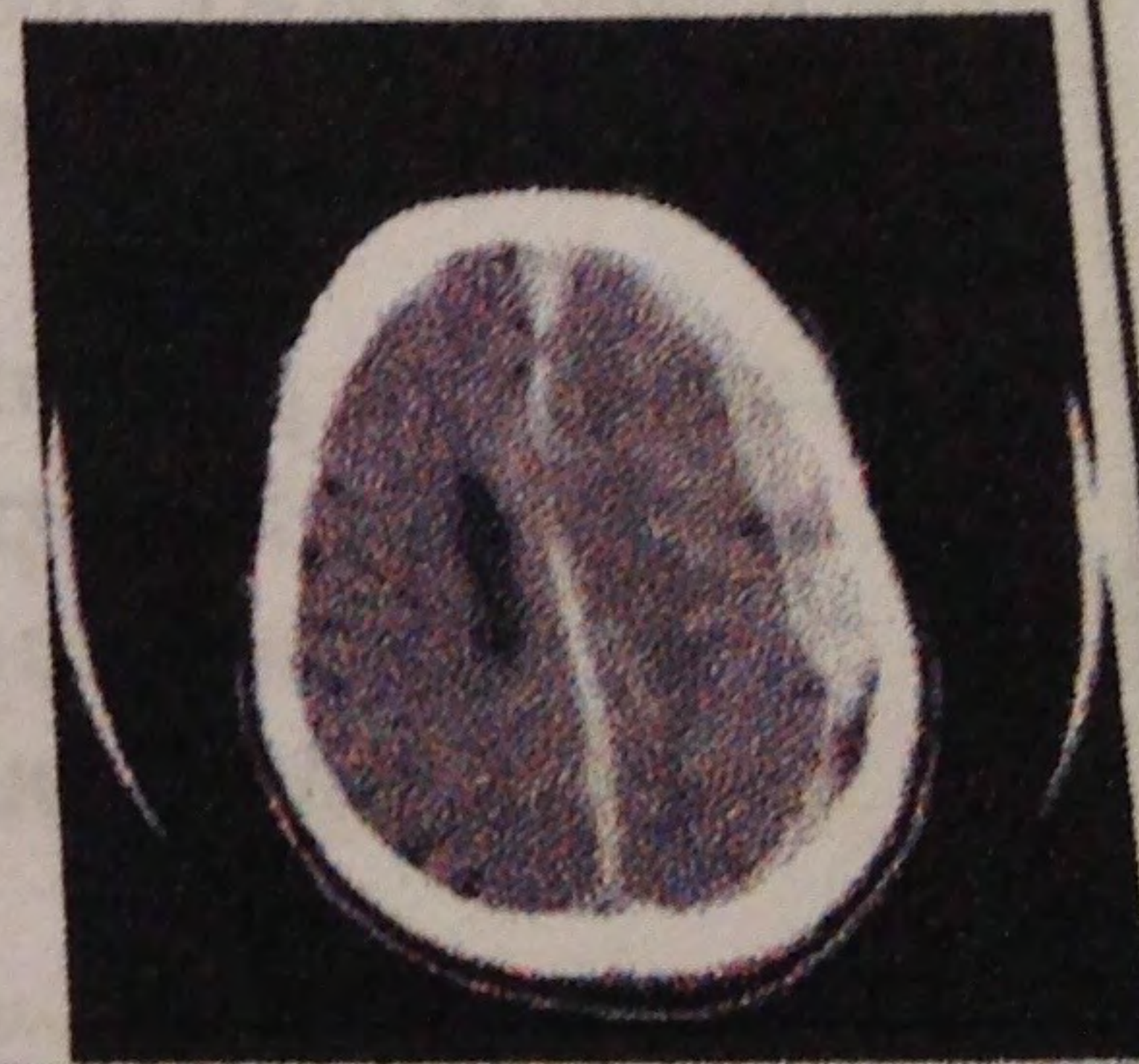
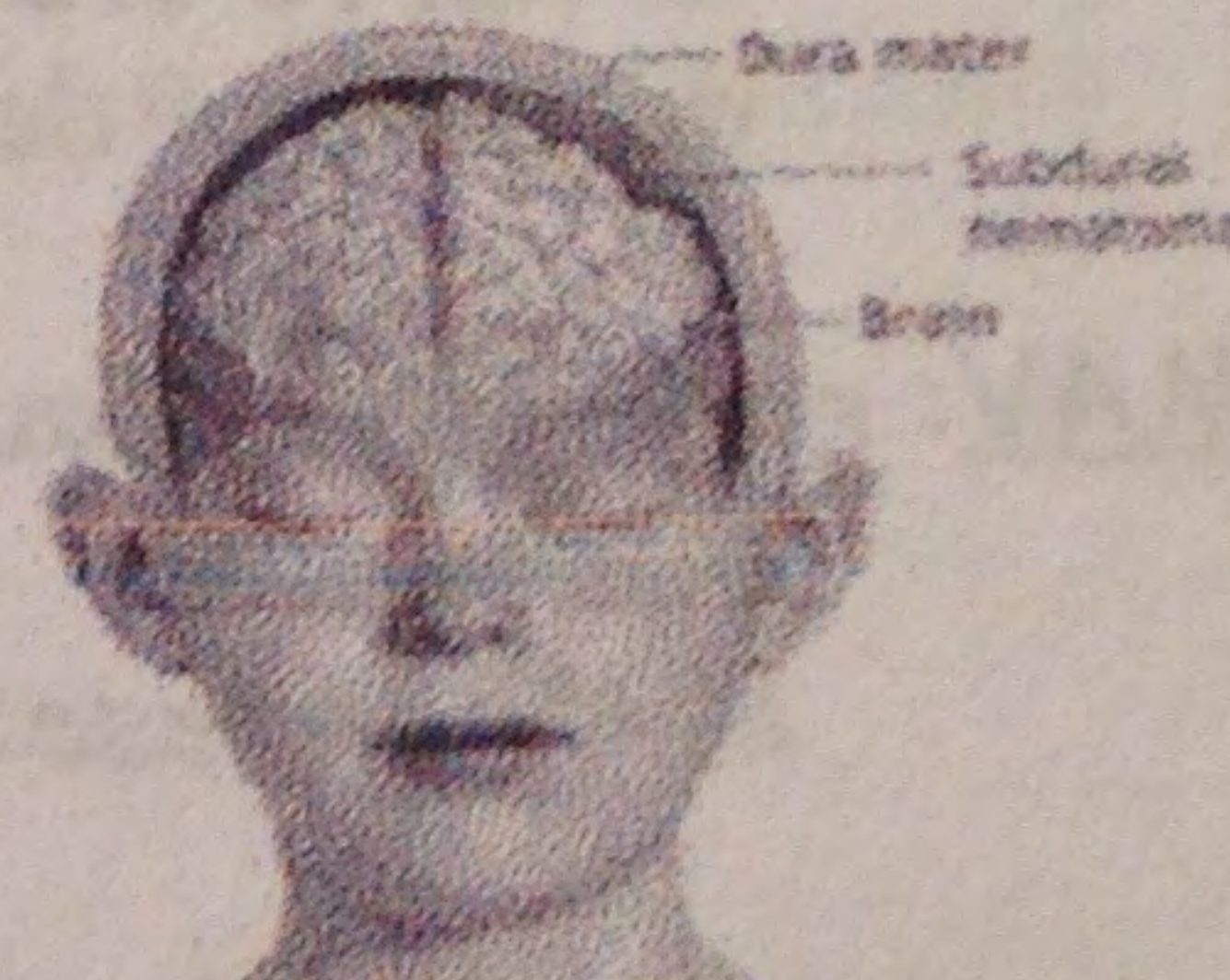
Headache Classification Committee of the International Society-2004

CEFAL

Sanguin
Molti e
degli e
poster

Stori
ES c

CEFALEA DA TRAUMA CRANICO: Ematoma sottodurale

Sanguinamento da stiramento delle vene a ponte
Molti ematomi sottodurali interessano la convessità degli emisferi cerebrali, alcuni la fossa cranica posteriore

Storia di trauma nel 50-80%
ES cronico: cefalea spesso bitemporale senza segni neurologici focali, demenza subacuta, vertigini, sonnolenza
Sintomi fluttuanti o intermittenti
TAC cranio

Traumi cervicali: RX processo odontoideo

Sintomi post-trauma cranico: cefalea, vertigini, difficoltà a concentrarsi, irritabilità, diminuita libido

Cefalea post-traumatica o post-concussiva (anche dopo traumi minori): simile alla cefalea tensiva, o localizzata alla sede del trauma, o di tipo emicranico

Esame obiettivo e TAC cranio: di scarso aiuto
RMN: piccoli ematomi cerebrali, contusioni
EEG: anomalie
Potenziali evocati visivi e del tronco: alterati

Terapia: psicoterapia, analgesici non oppioidi, FANS, triciclici, con risoluzione dopo 2-24 mesi

Cefalea disautonomica post-traumatica: da traumi cervicali: dolore pulsante, midriasi e sudorazione facciale ipsilaterale, da iperattività del simpatico cervicale
Terapia: risponde al propanololo

Ematoma intraparechimale

Emorragia subaracnoidea

Ematoma subdurale

lacerazioni venose

Ematoma epidurale

lacerazioni arterie meningee

CEFALEE DA PATOLOGIE VASCOLARI CRANIALI O CERVICALI: aneurismi e malformazioni arterovenose (MAV) e cefalea a "rombo di tuono"

<u>Aneurismi intracranici</u>: solitamente asintomatici
Crescita rapida: dolore locale da compressione di nervo cranico (di solito il III n.c. con aneurismi della carotide interna e ACP)

<u>MAV</u>: raramente causano dolore; se estese provocano dolore pulsante uni- o bilaterale
MAV estese: emicrania, crisi epilettiche, segni focali

Aneurismi e MAV possono causare piccoli sanguinamenti con "cefalea sentinella" improvvisa, lieve, di breve durata

*** Esaminare pazienti con cefalea ad esordio recente, "peggiore cefalea mai avuta", specie se associata a rigidità, dolore nucale, febbre, segni neurologici focali
TAC, RMN, puntura lombare → se sangue → angioRMN, angiografia

"Thunderclap

Cefalea inter
premonitori

Manifestaz

Altre cond
ce
ip

"Thunderclap headache" (cefalea a rombo di tuono)

Cefalea intensa ad inizio improvviso (entro secondi) senza segni premonitori

Manifestazione di emorragia subaracnoidea

Altre condizioni: trombosi dei seni venosi, dissecazioni arterie cervicocefaliche, apolessia ipofisaria, crisi ipertensive acute, ipotensione intracranica, meningite, infarti cerebellari embolici

Emorragia subaracnoidea

Da rottura di aneurisma intracranico o MAV

Cefalea esplosiva, generalizzata, accompagnata da dolore al collo, accentuata dai movimenti, con associate foto- e fonofobia

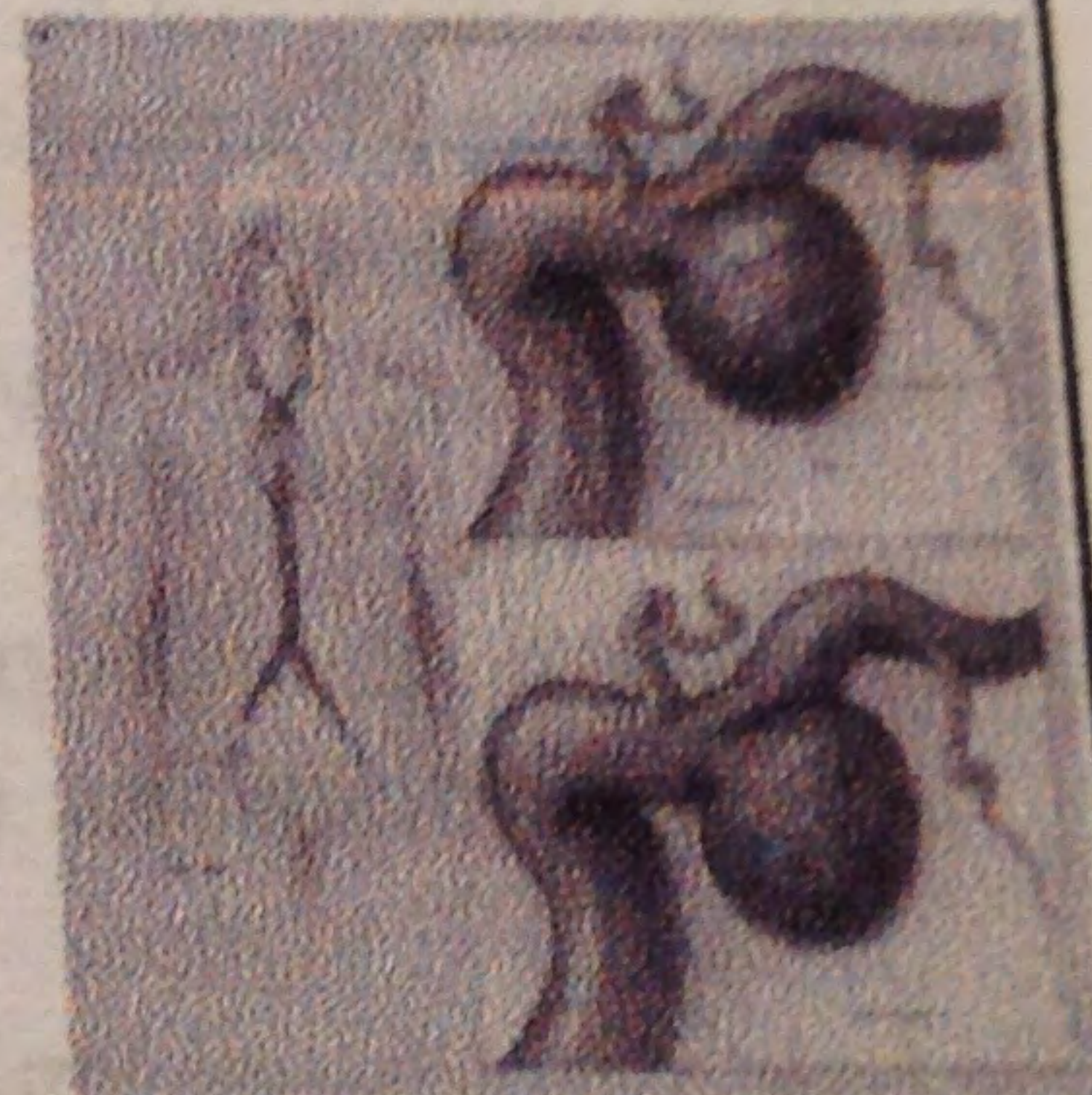
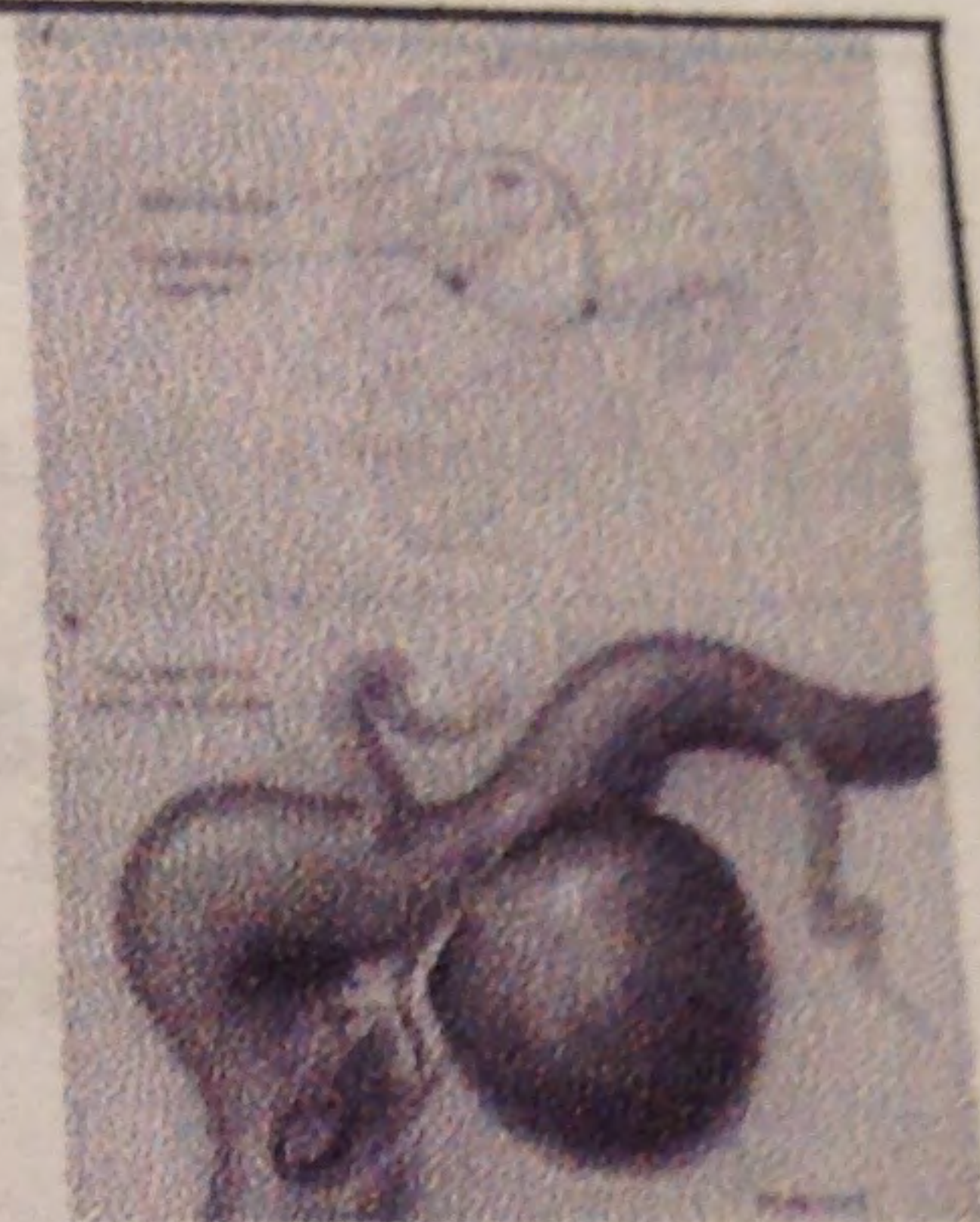
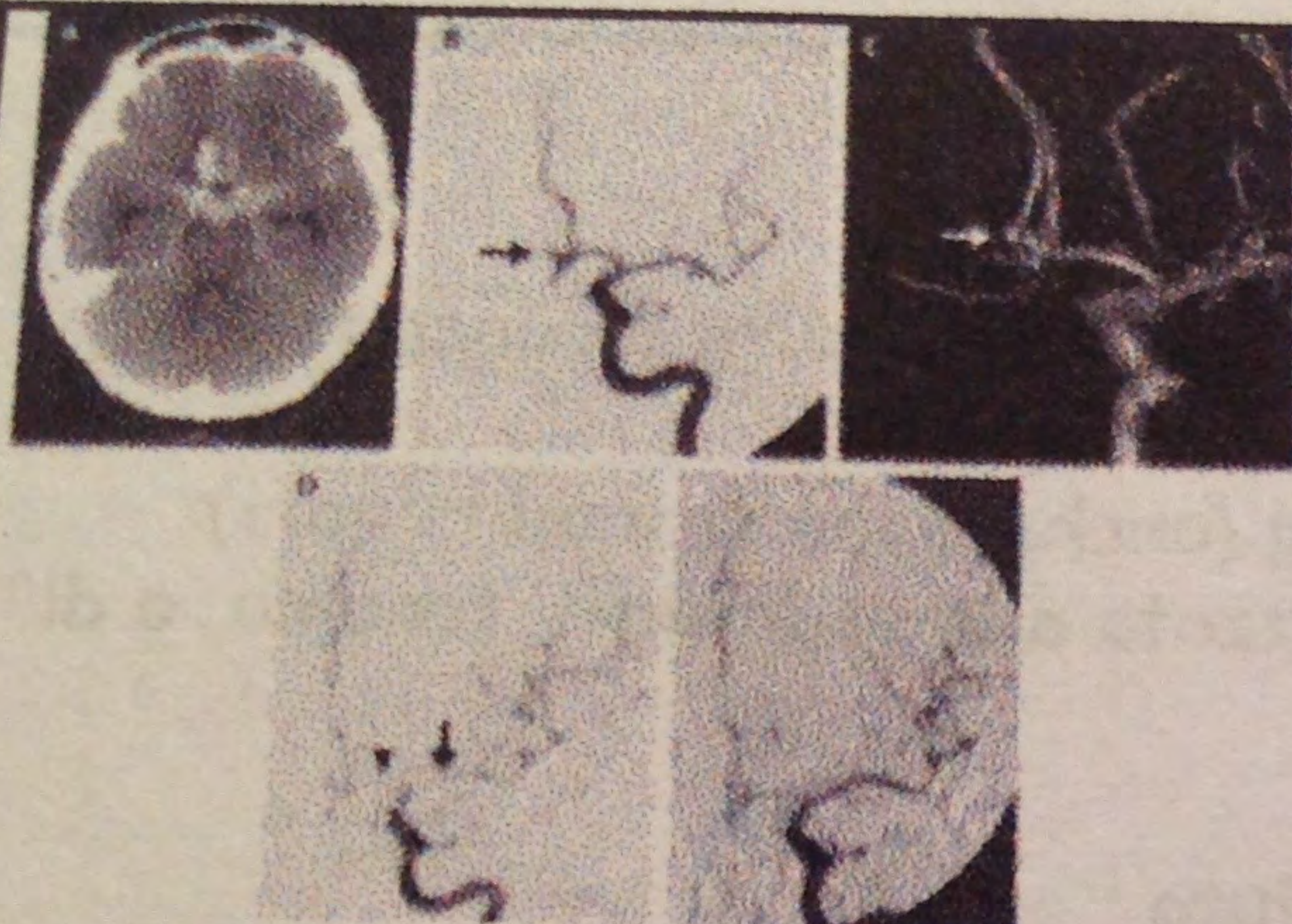
Perdita di coscienza in alcuni casi

In molti casi paziente sveglio, vomito

Idrocefalo: possibile complicanza con peggioramento della cefalea

Diagnosi: TAC evidenzia sangue nelle cisterne subaracnoidee
Angiografia cerebrale

Terapia: codeina, sedazione con barbiturici

La cefalea persiste per 7-10 giorni, raramente per mesi o anni

<u>Caso clinico</u>: paziente accede al PS con grave cefalea, nausea e vomito da 4 ore; presenza di meningismo

A- TAC documenta emorragia subaracnoidea con ematoma frontale destro (aneurisma ACA???) e idrocefalo
B- Angiografia cerebrale: aneurisma ACA
C- Angiografia tridimensionale: aneurisma bilobato, irregolare
Paziente sottoposto a craniotomia e clipping; dopo 6 giorni: afasia ed emiplegia dx
D- Angiografia: vasospasmo dei segmenti prossimali della ACA e ACM
E- Angioplastica e vasodilatatori (papaverina e verapamile) con risoluzione del vasospasmo
Paziente senza gravi esiti 3 mesi dopo

Emorragia parenchimale

Piccole emorragie non dolorose,
stroke ischemico spesso doloroso

Emorragie cerebrali e cerebellari:
cefalea brusca e ingravescente da deformazione e compressione di strutture vascolari e meningee

Possibile compromissione secondaria della circolazione liquorale

Cefalea spesso unilaterale o generalizzata (idrocefalo o ipertensione endocranica)

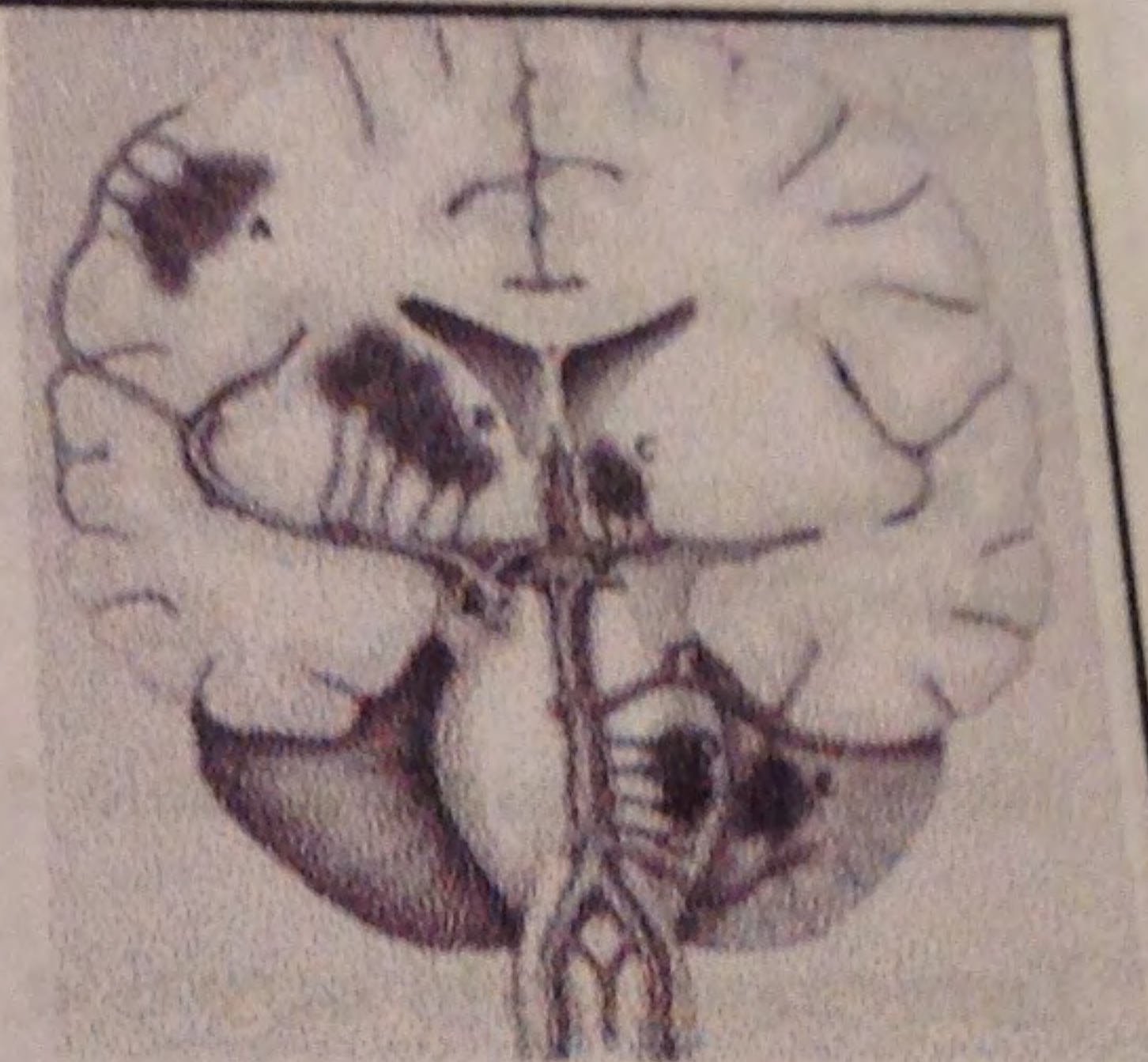
Rottura dell'ematoma nello spazio subaracnoideo causa intensificazione del quadro da irritazione meningea

Emorragie cerebellari (10% dei casi): clinica catastrofica per compressione del tronco e ostruzione liquorale con cefalea occipitale, vomito, alterazioni dello stato di coscienza

Ischemia cerebr

Infarto cerebrale e

Cefalea costante,
carotideo)

Esordio con cefal

Peggioramento d

Ischemia cerebrale

Infarto cerebrale embolico o trombotico può causare cefalea

Cefalea costante, raramente pulsante, frontotemporale (territorio carotideo) o occipitale (sistema vertebrobasilare)

Esordio con cefalea nelle settimane precedenti l'ischemia nel 10% dei casi

Peggioramento della cefalea in caso di "effetto massa" o idrocefalo

Occlusione o dissecazione carotidea e vertebrale

Occlusione segmento cervicale carotideo: cefalea, Horner omolaterale emiparesi controlaterale

Dissecazione: cefalea, dolore facciale, cervicalgia ipsilaterale

Dissecazione carotidea: dolore emicranico,
paralisi oculosimpatica, ischemia cerebrale
paralisi ultimi nervi cranici

Dissecazione vertebrale: cefalea e cervicalgia

Art
Pazi
Inci
M:F
Du
>V
ne
Tr
A
e

Arterite a cellule giganti

Pazienti di 55-65 anni

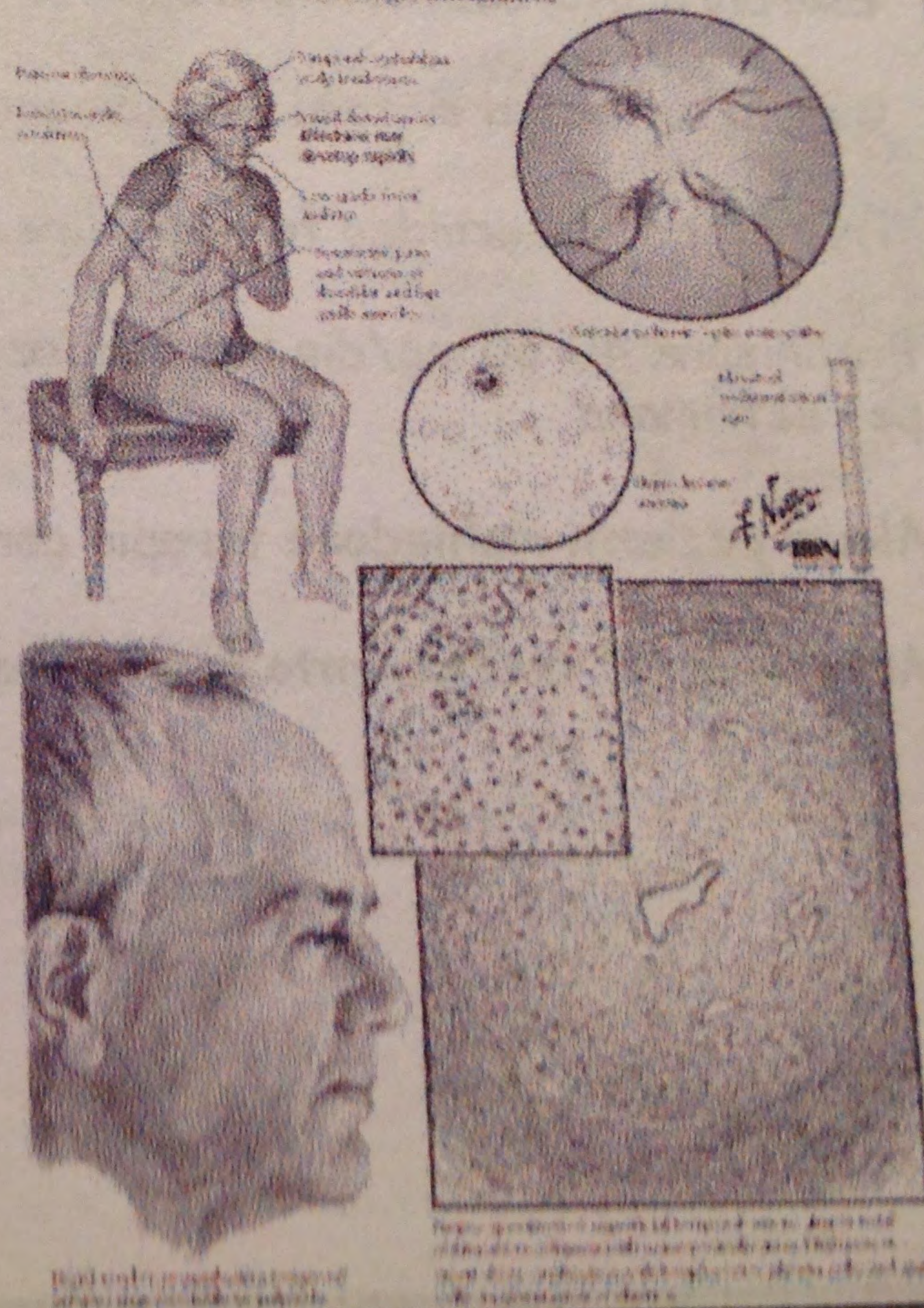
Incidenza: 5-17/100.000/anno

M:F 3.7:1

Durata di vari mesi

>VES, PCR, leucocitosi neutrofila, anemia

Trombosi aa retiniche e ciliare

Autoimmunità contro la lamina elastica

Sintomi secondari a infiammazione di arterie di calibro medio-largo

Cefalea sintomo più frequente, di tipo pulsante, generalizzata, a volte con dolorabilità focale (arteria temporale o occipitale)

In 1/3 non evidente l'infiammazione arteriosa

Nel 50% polimialgia reumatica (dolori articolari e mialgie prossimali), con rigidità mattutina, fatica e malessere, febbre, gola secca

Claudicatio mandibolare nel 4%, claudicatio della lingua rara

Amaurosis fugax uni- o bilaterale (molto frequente): rischio di cecità

Diplopia orizzontale o verticale, vertigine, ipoacusia, mielopatia

Polineuropatia o mononeuropatia nel 15%

TIA e stroke nel 7%

Obiettività

Segni di occlusione va

Infiammazione dell'ar
pulsatilità

Necrosi ischemica d

Interessamento ca

Paralisi dei muscol

Obiettività

Segni di occlusione vascolare periferica

Infiammazione dell'arteria temporale superficiale, con eritema e ridotta pulsatilità

Necrosi ischemica dello scalpo e lingua

Interessamento carotide, aorta, arterie brachiali, coronarie

Paralisi dei muscoli extraoculari, sindrome di Horner

Esordio acuto, subacuto o cronico

Durata media dei sintomi ante-diagnosi: 1-24 mesi

Trattamento steroideo fa regredire i sintomi e normalizzare la VES

Prednisone 40-60 mg/die per 1 mese con successiva riduzione del 10% per settimana

Alcuni pazienti richiedono terapia continua a basse dosi per anni

Metotrexate: trattamento aggiuntivo con risparmio di corticosteroidi

CEFALEE

TUMORI

compress

(vasi, dur

o

per ost

CEFALEE DA PATOLOGIE INTRACRANICHE NON-VASCOLARI NON-INFETTIVE

TUMORI a rapida crescita per compressione di strutture sensibili (vasi, dura)

o

per ostruzione della circolazione CSF

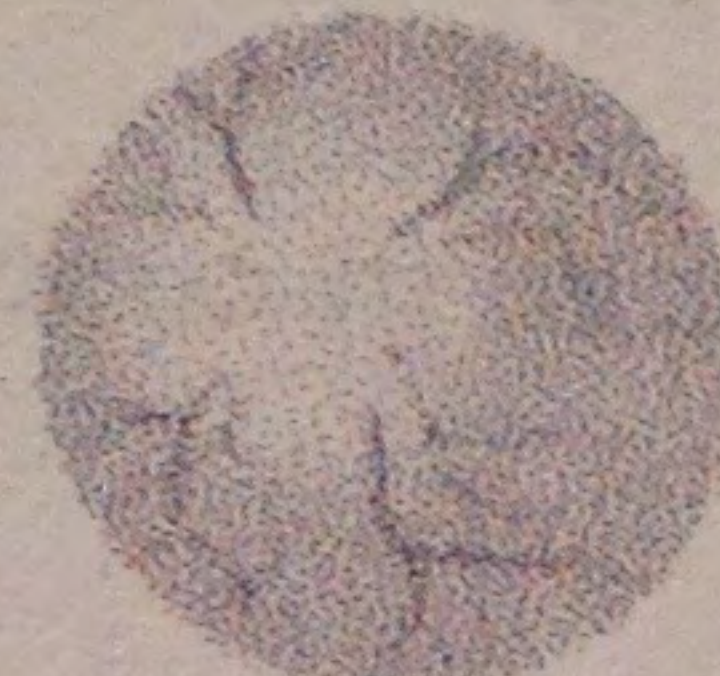
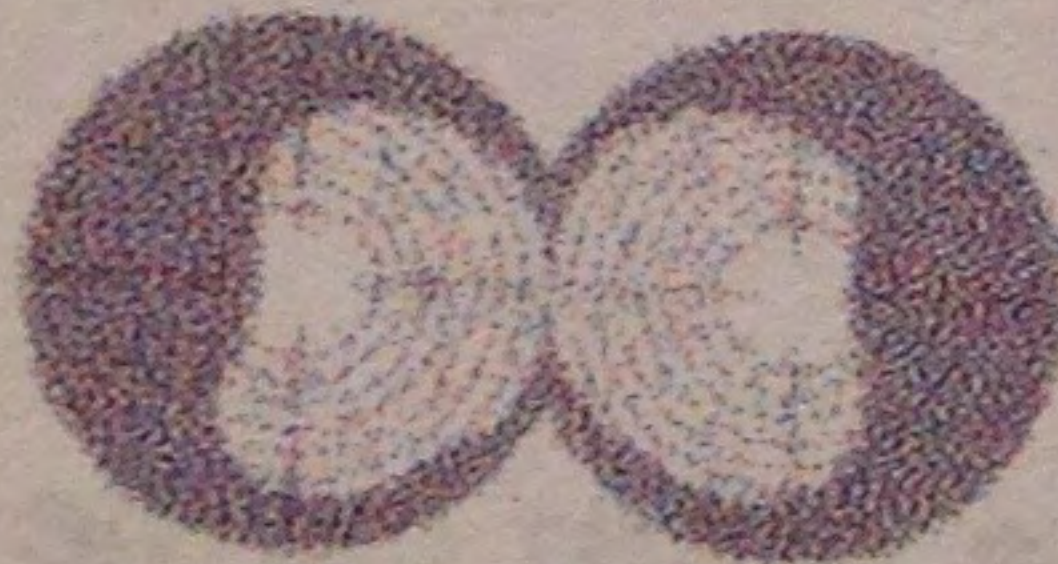
Some Common Manifestations of Brain Tumors

Tumori ipofisari: cefalea frontotemporale

Figure 73-3

Pituitary Tumors

Functional classification

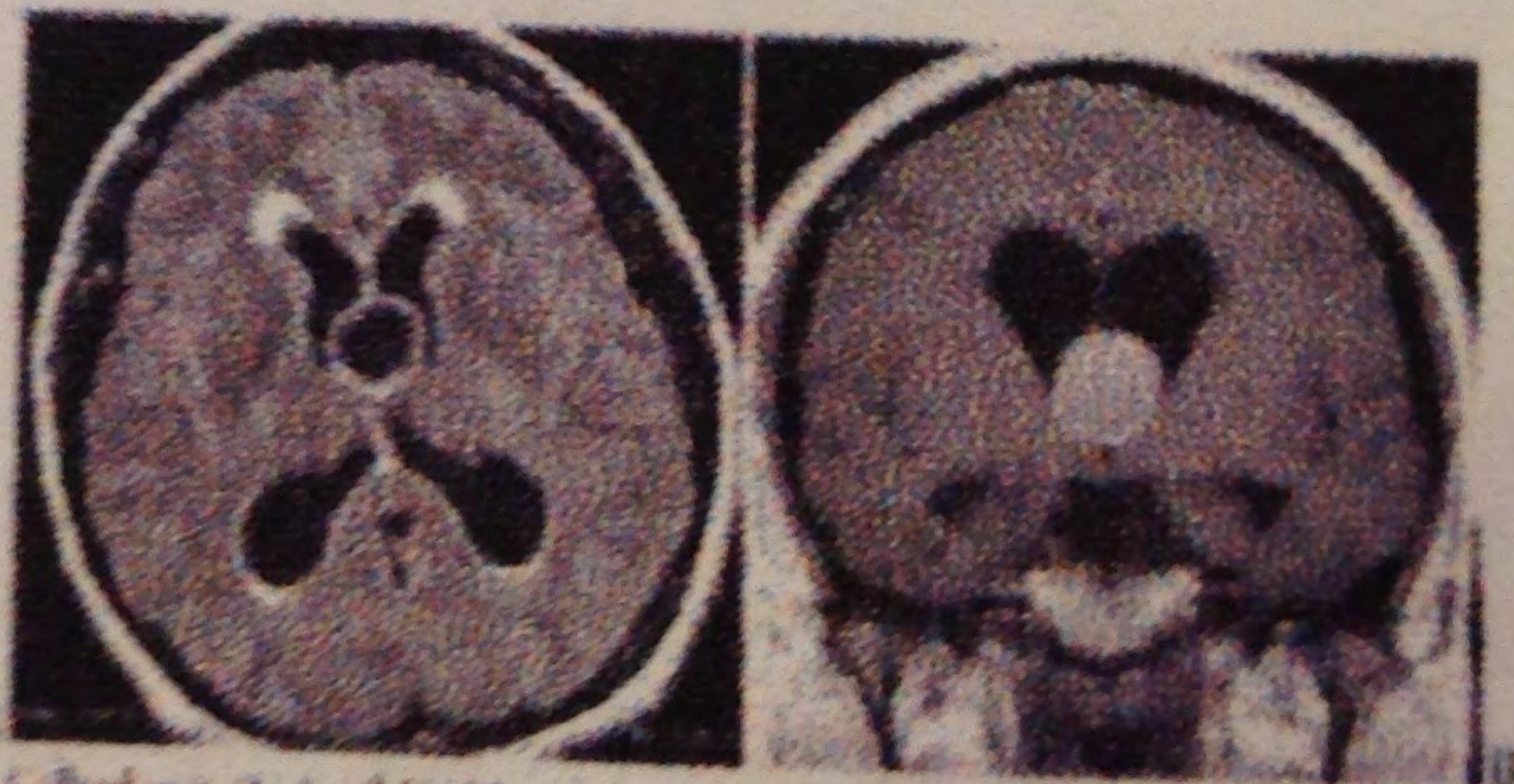
Nonfunctioning
May grow large due to lack of early endocrine symptoms; optic chiasm compressed
Bitemporal hemianopsia often initial symptom

Prolactin secreting
Hirsutism
Galactorrhea
Infertility
Amenorrhea
Loss of pubic hair
Impotence

Growth hormone secreting
Coarse features
Enlarged jaw, nose, tongue
Cardiac & pulmonary disease
Spinal deformity
Enlarged hands & feet
Acromegaly
Diabetes mellitus

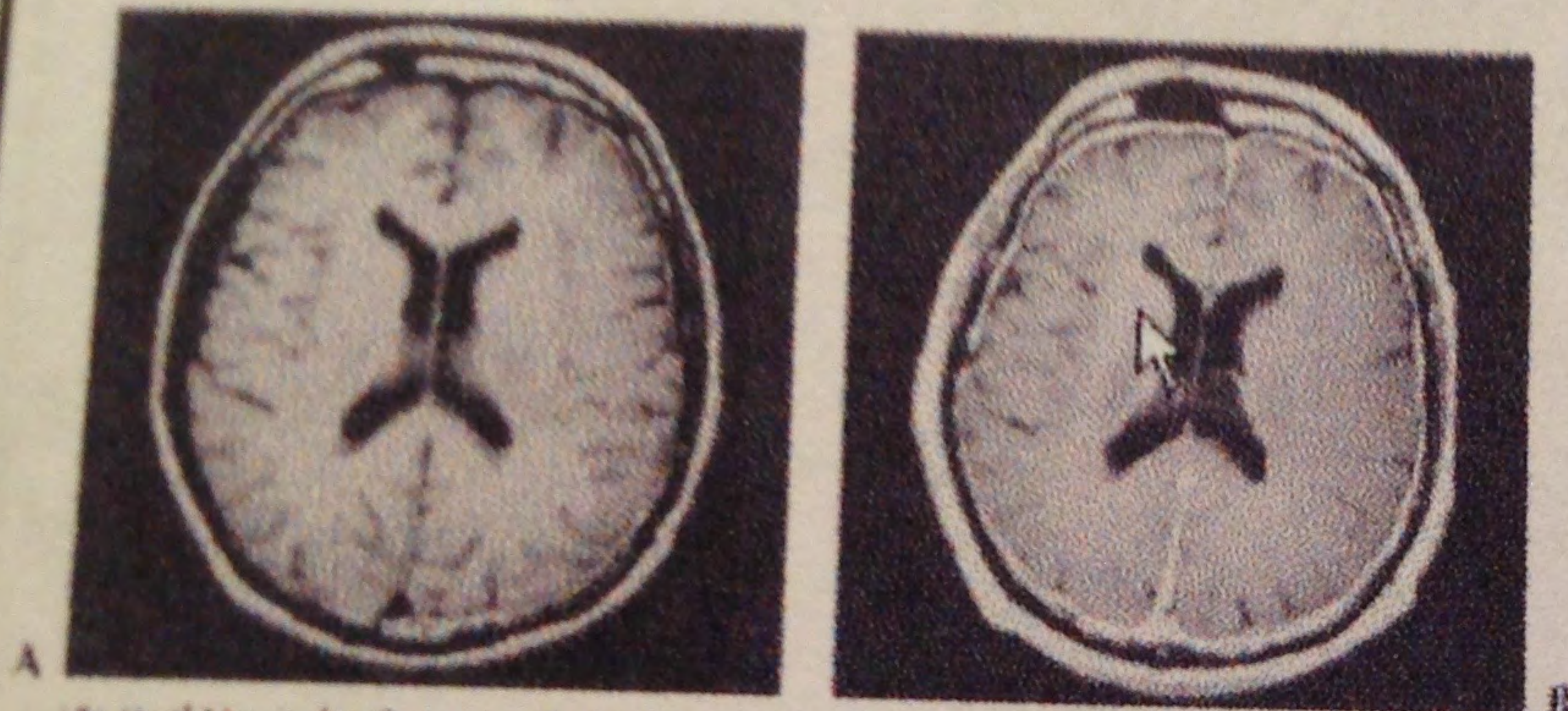
ACTH secreting
Adrenal cortical hyperplasia
Cushing syndrome
Moon facies
Red cheeks
Buffalo hump
Ecchymoses
Hypertension
Pendulous abdomen
Striae

Cefalea, nausea, vomito spesso ad esordio improvviso

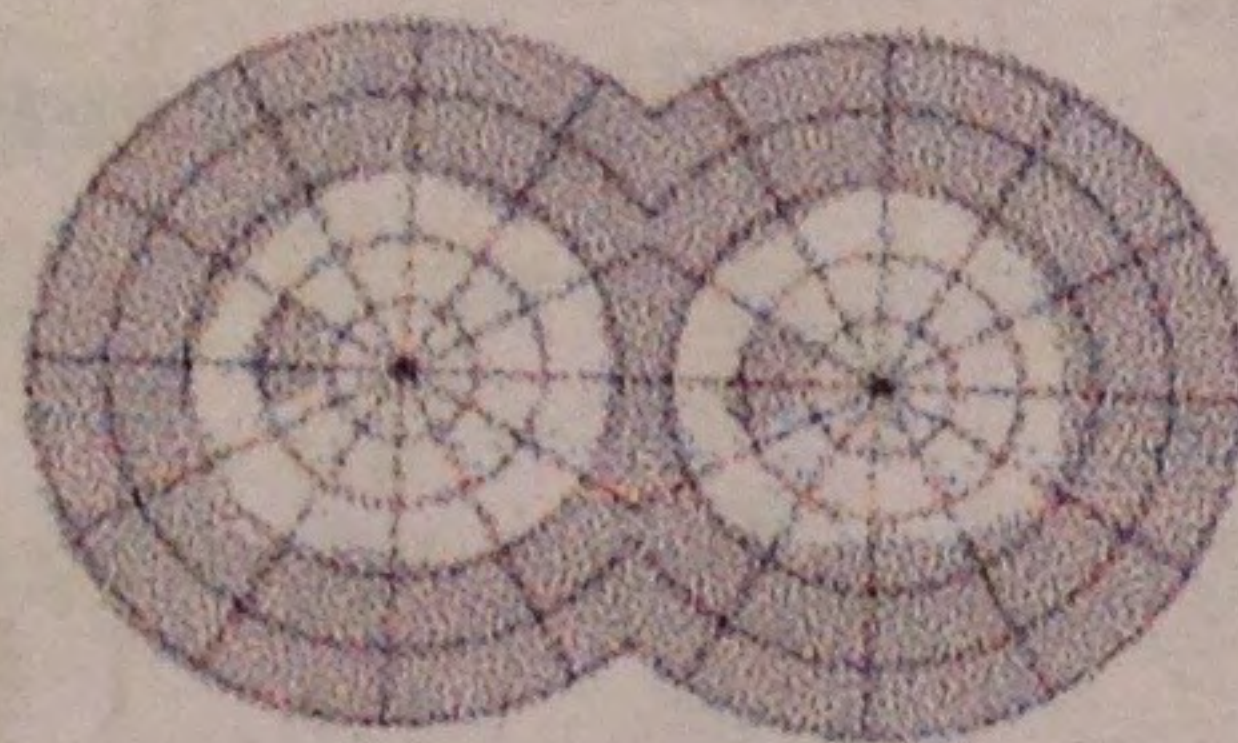
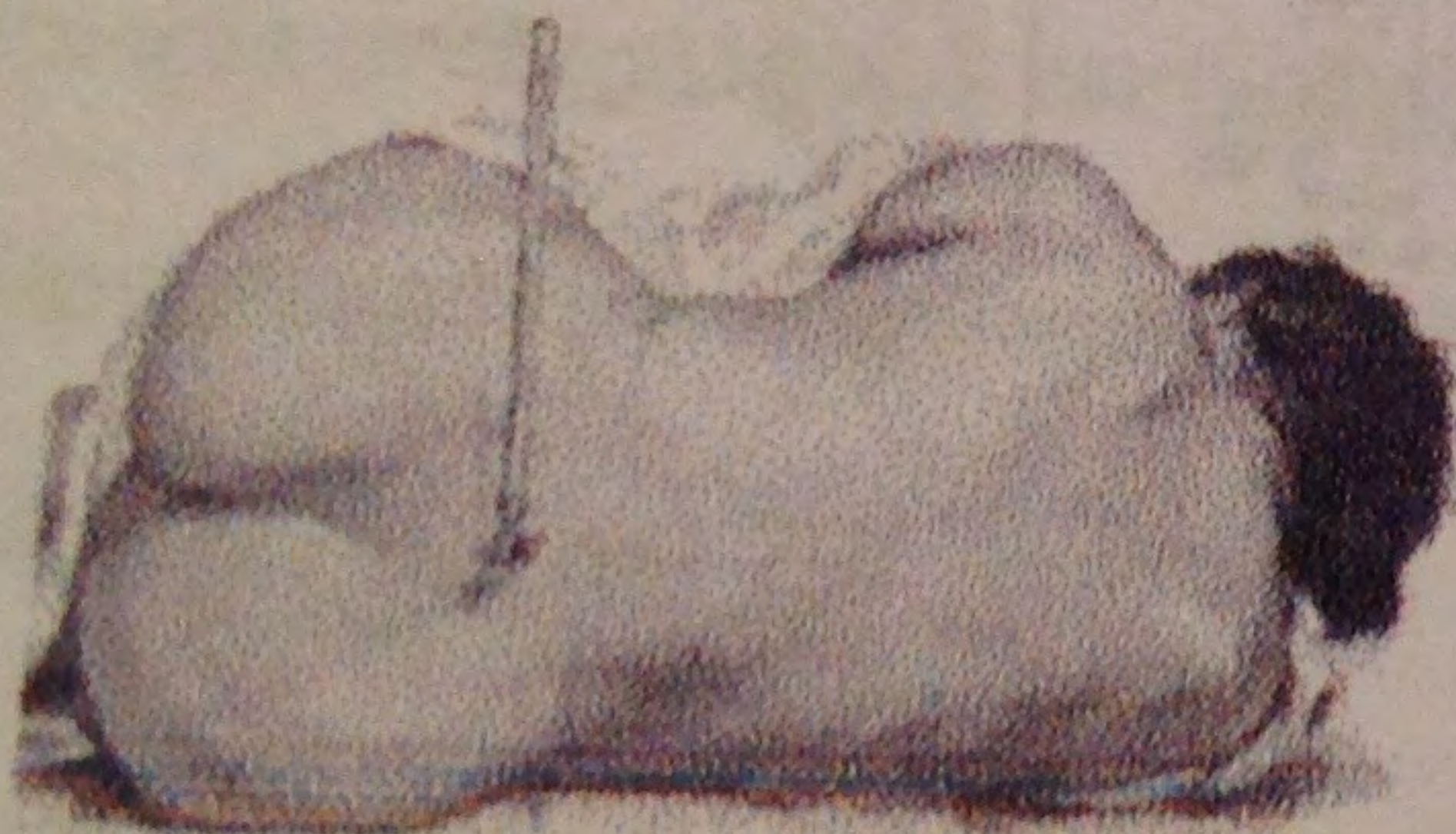
Intraventricular Tumors

Ventricoli cerebrali

Low-Pressure Headache

A

B

Circolazione del liquido cerebro-spinale

Cefalea ortostatica, diplopia, con < pressione liquorale

Dilatazione venosa durale compensatoria con proliferazione fibrosa e raccolta fluida

Cefalea, offuscamento del visus, tinnito, diplopia, aumento della Pressione liquorale

Cefalea ass

Ipertensione
(feocromocit

Cefalea matt

Preeclampsi

Ipercapnia

Esposizione

Anossia tis

Ipoglicemi

Cefalea associata ad alterata omeostasi

Ipertensione arteriosa in caso di aumento rapido della pressione (feocromocitoma)

Cefalea mattutina: segno di ipertensione

Preeclampsia

Ipercapnia da BPCO o apnee notturne causa cefalea cronica

Esposizione a CO (vasodilatazione)

Anossia tissutale da anemia o deficit di O2

Ipoglicemia

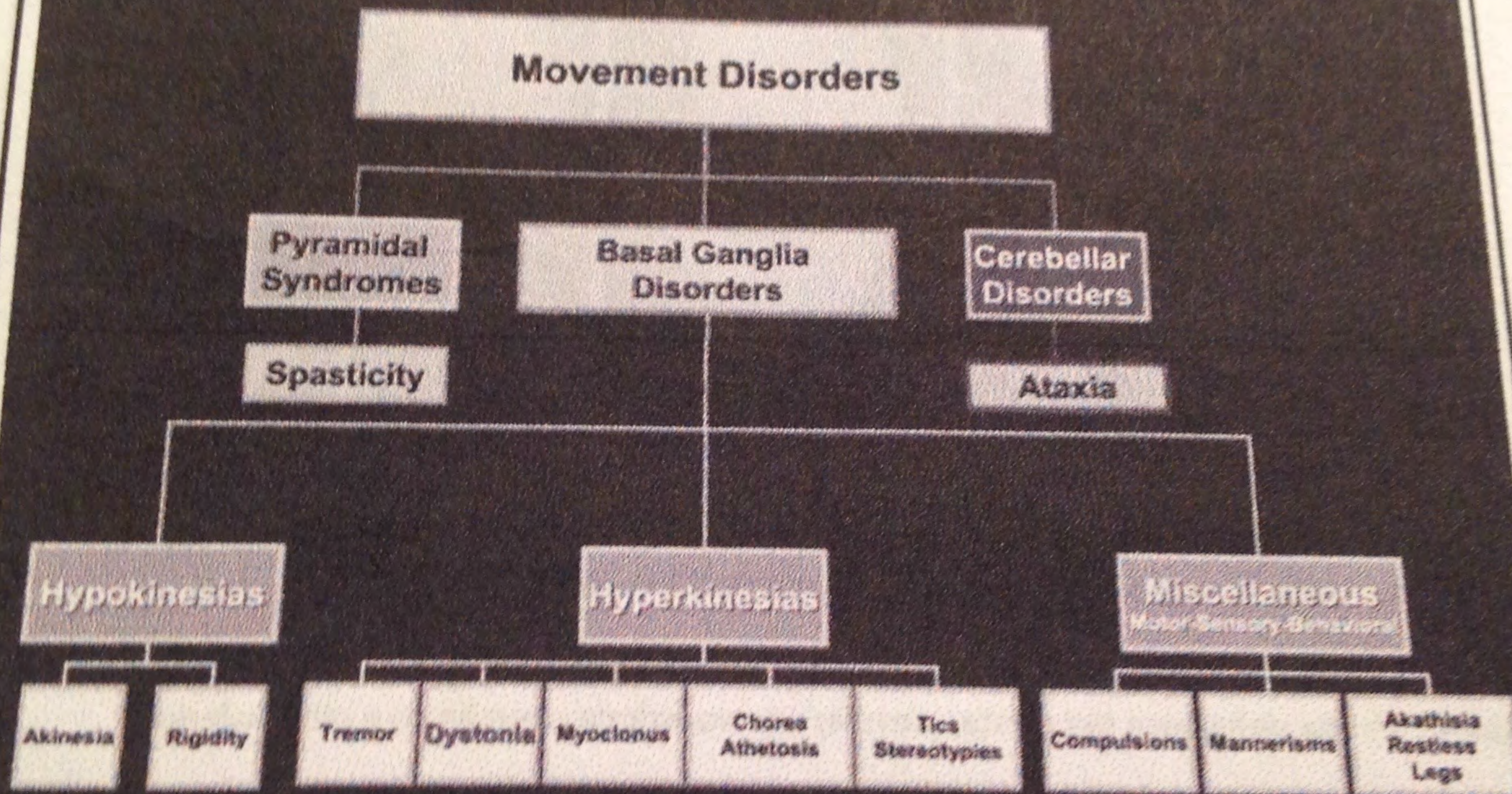
Categorization of Movement Disorders

Movement Disorders

Pyramidal Syndromes
Basal Ganglia Disorders
Cerebellar Disorders

Spasticity
Ataxia

Hypokinesias
Hyperkinesias
Miscellaneous

Akinesia
Rigidity
Tremor
Dystonia
Myoclonus
Chorea Athetosis
Tics Stereotypies
Compulsions
Mannerisms
Akathisia Restless Legs

Jankovic

Parkinsonis

Sindrome diagr

(1) Tremore a
(2) Bradicines
(3) Rigidità

*(lentezza nel
ripetitive
**riflessi mic
(reazion
cervelle

Parkinson
Parkinsor
Parkinso

Malattia
rigida)
Parkins
(PARK2

Altre

Parkinsonismo

Sindrome diagnosticata clinicamente dalla combinazione delle seguenti manifestazioni:

(1) Tremore a riposo
(2) Bradicinesia*
(3) Rigidità

4) Perdita dei riflessi posturali**
5) Postura flessa
6) "Freezing" (blocchi motori)

*(lentezza nell'iniziare i movimenti volontari con progressiva riduzione in velocità e ampiezza in azioni ripetitive)

**riflessi miotatici che determinano la contrazione tonica e sinergica dei muscoli degli arti inferiori e tronco (reazione positiva di sostegno) che sono sotto il controllo del tronco encefalico con regolazione del cervelletto, n. vestibolari, sistema extrapiramidale, corteccia primaria visiva, sistema propriocettivo

Parkinsonismo definito: tremore o bradicinesia + un'altra caratteristica;
Parkinsonismo probabile: tremore o bradicinesia
Parkinsonismo possibile: almeno due caratteristiche esclusi tremore e bradicinesia

Malattia di Parkinson: causa più frequente di parkinsonismo idiopatico (sindrome acinetico-rigida)
Parkinsonismo genetico (10%): mutazioni nel gene codificante per α-sinucleina (*SNCA*), parkina (*PARK2*), "leucine-rich repeat kinase 2" (*LRRK2*), o "PTEN-induced putative kinase 1" (PINK1)

Altre cause di parkinsonismo e di parkinsonismo/parkinsonismo-plus

DIAGNOSI DI PARKINSONISMO

CRITERI DI ESCLUSIONE PER MALATTIA DI PARKINSON

Stroke ricorrenti • traumi cranici ripetuti • encefalite • crisi oculogire • terapia con neurolettici all'esordio • familiarità multipla • remissione sostenuta • unilateralità > 3 anni • paralisi sopranucleare sguardo • segni cerebellari • disautonomia precoce • demenza precoce • Babinski • tumore cerebrale o idrocefalo • mancata risposta a levodopa • esposizione a MPTP

CRITERI DI SUPPORTO PER MALATTIA DI PARKINSON (3 o più)

Esordio unilaterale • presenza di tremore a riposo • disordine progressivo • asimmetria persistente più grave al lato colpito all'esordio • risposta alla levodopa • decorso clinico > 10 a

UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria

Sindromi parkinsoniane

Parkinsonismo degenerativo (sporadico o genetico)

α-sinucleina	Malattia di Parkinson, LBD, MSA
tau	PSP, CBD, FTDP-17, Complesso Parkinson-demenza Guam, malattia cerebrale traumatica (demenza pugilistica)
TDP-43	FTLD

Parkinsonismo nondegenerativo

Vascolare	Parkinsonismo vascolare
Tossico	MPTP, Manganese
Iatrogeno	Antipsicotici
Infettivo	Virus influenzale (post-encefalitico)

Synucleinopathies
Tauopathies
TDP-43-opathies

Parkinsonism

Atypical parkinsonism
Parkinson's disease

Sporadic
Familial
Sporadic
Familial

PARK1–13

FTDP-17 (MAPT)
TDP-43
Heredodegenerations

PSP
CBD
MSA
DLB
FTLD-U
P-D-ALS

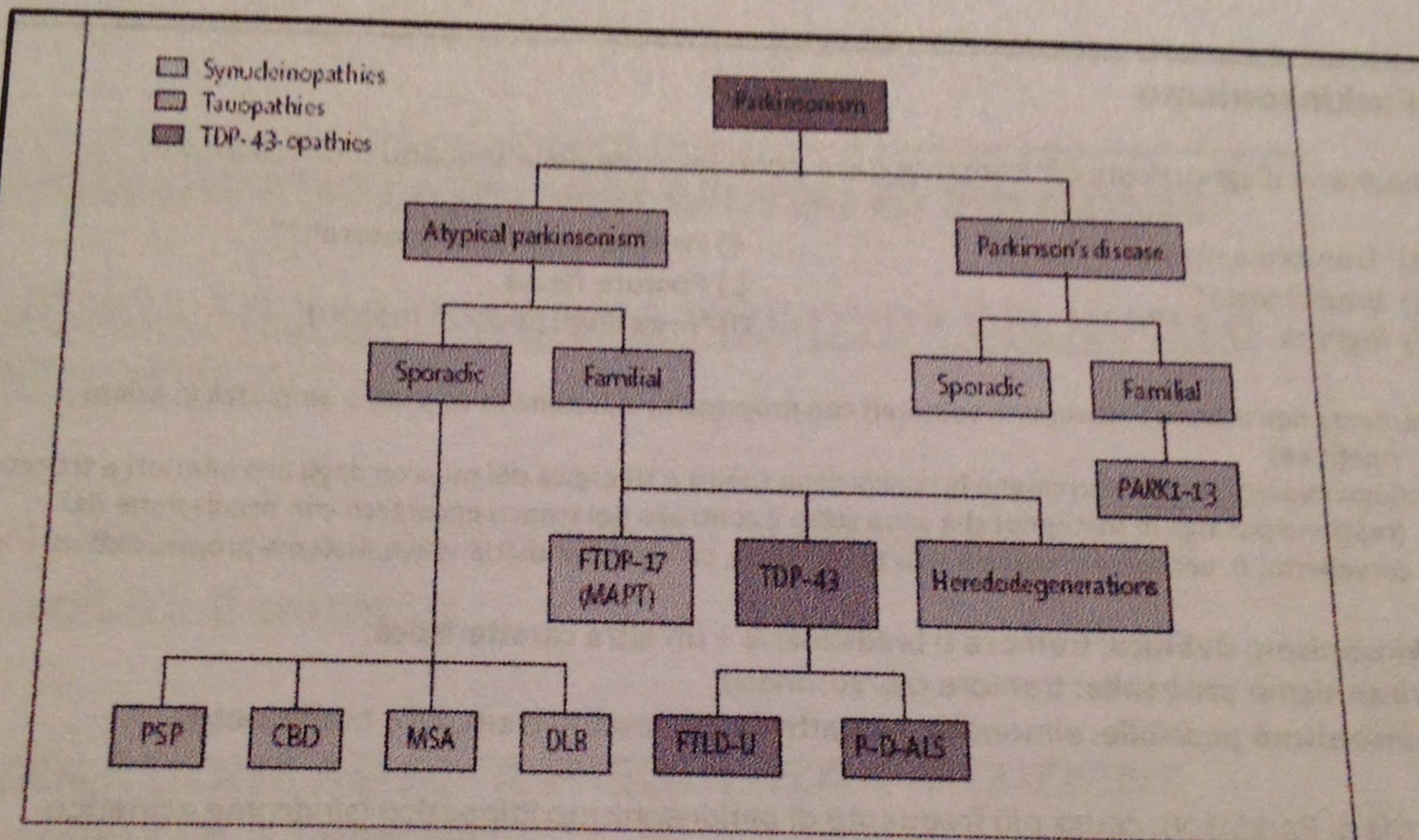
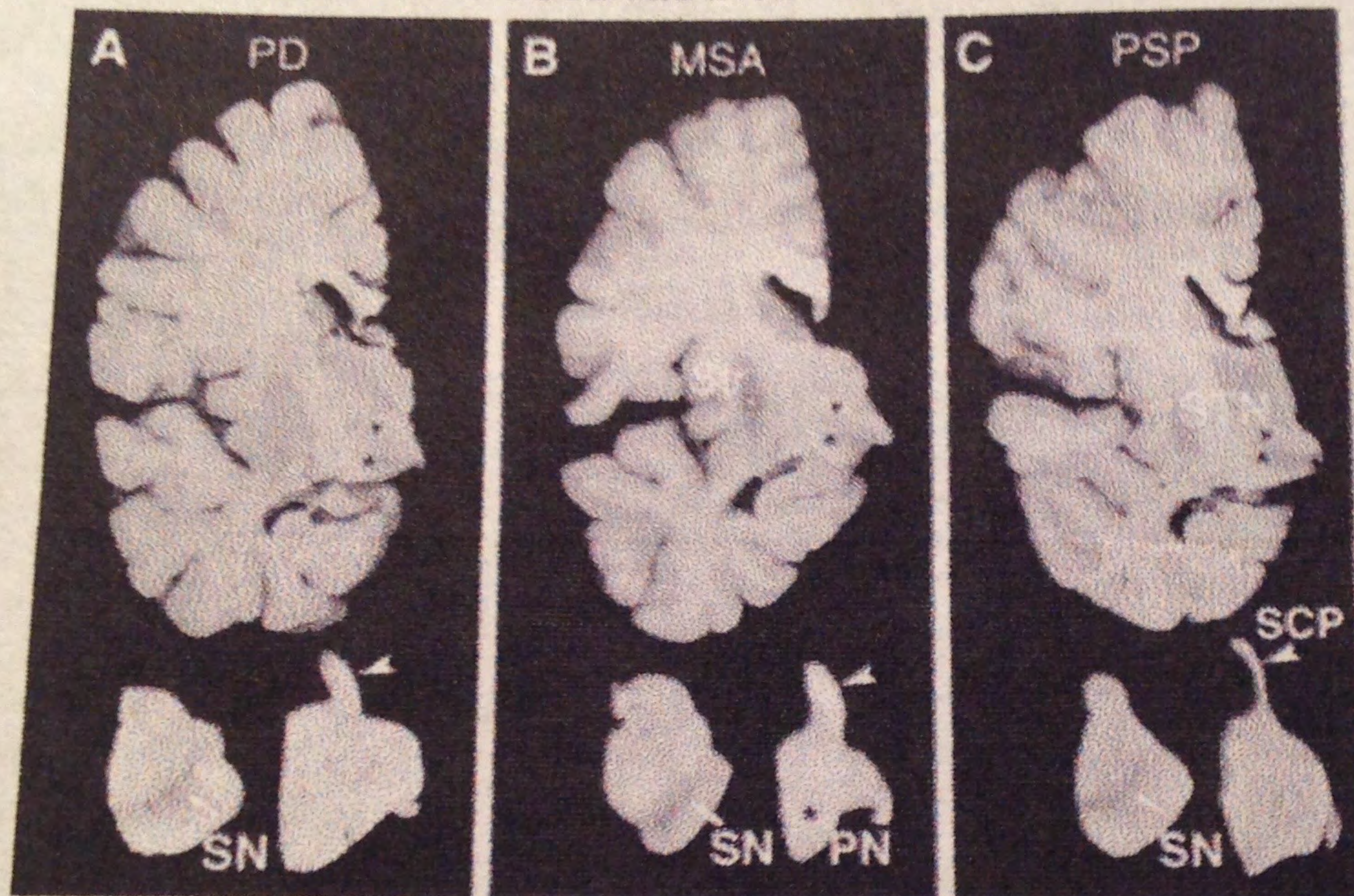



Figure. Classification of parkinsonian disorders

FTDP-17=frontotemporal dementia with parkinsonism. Heredodegenerations: pantothenate kinase-associated neurodegeneration; Huntington's disease; Wilson's disease; spinocerebellar atrophy. FTLD-U=frontotemporal lobe dementia with ubiquitin inclusions. P-D-ALS=parkinsonism-dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex of Guam. PSP=progressive supranuclear palsy. CBD=corticobasal degeneration. MSA=multiple system atrophy. DLB=dementia with Lewy bodies.

PRINCIPALI PARKINSONISMI DEGENERATIVI: PATOLOGIA MACROSCOPICA

PD: lieve atrofia frontale in alcuni casi, depigmentazione SN e LC

MSA-P: atrofia e discolorazione del putamen posterolaterale, depigmentazione SN
MSA-C: atrofia della base del ponte, atrofia/discolorazione cervelletto e oliva inferiore

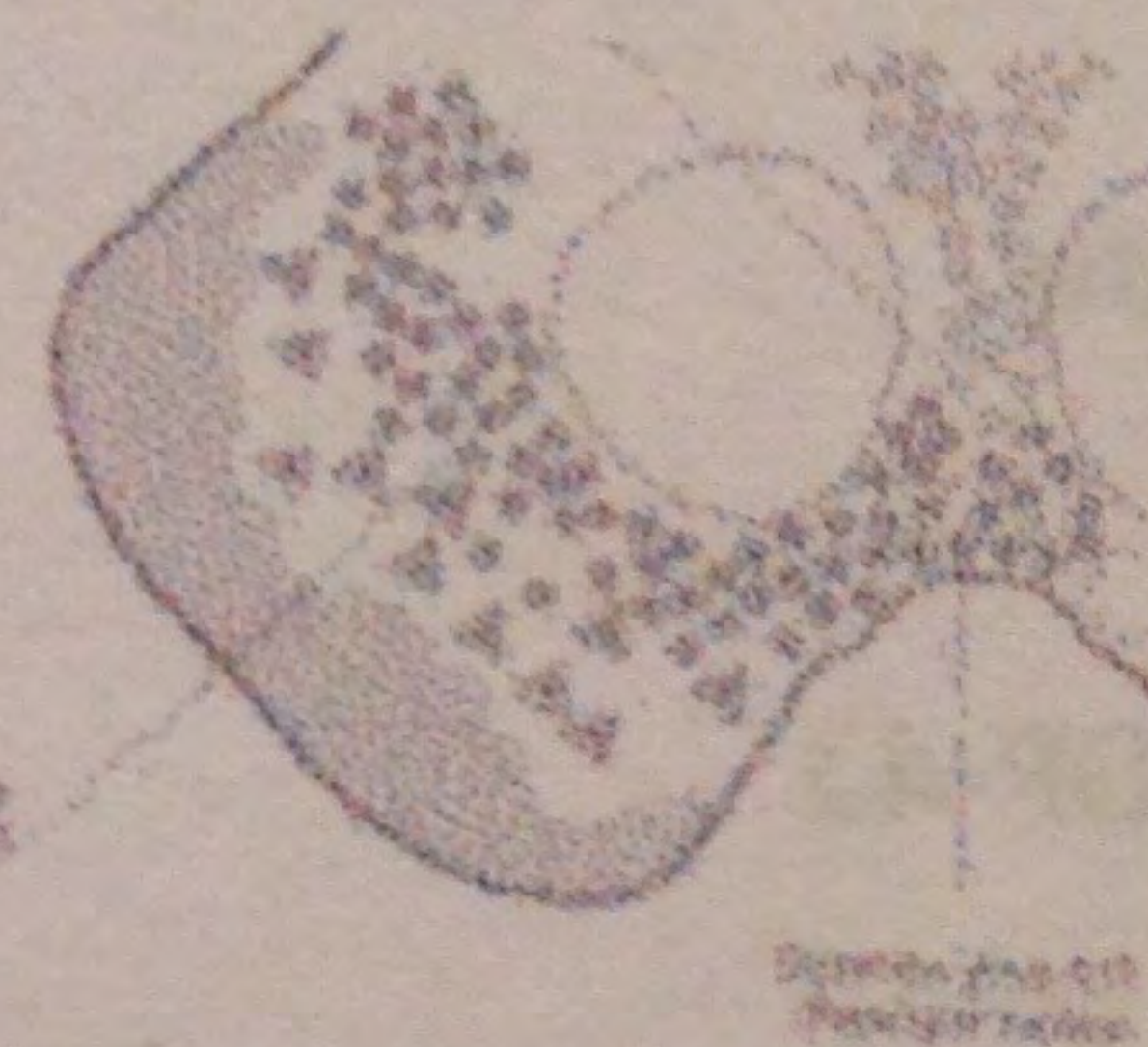
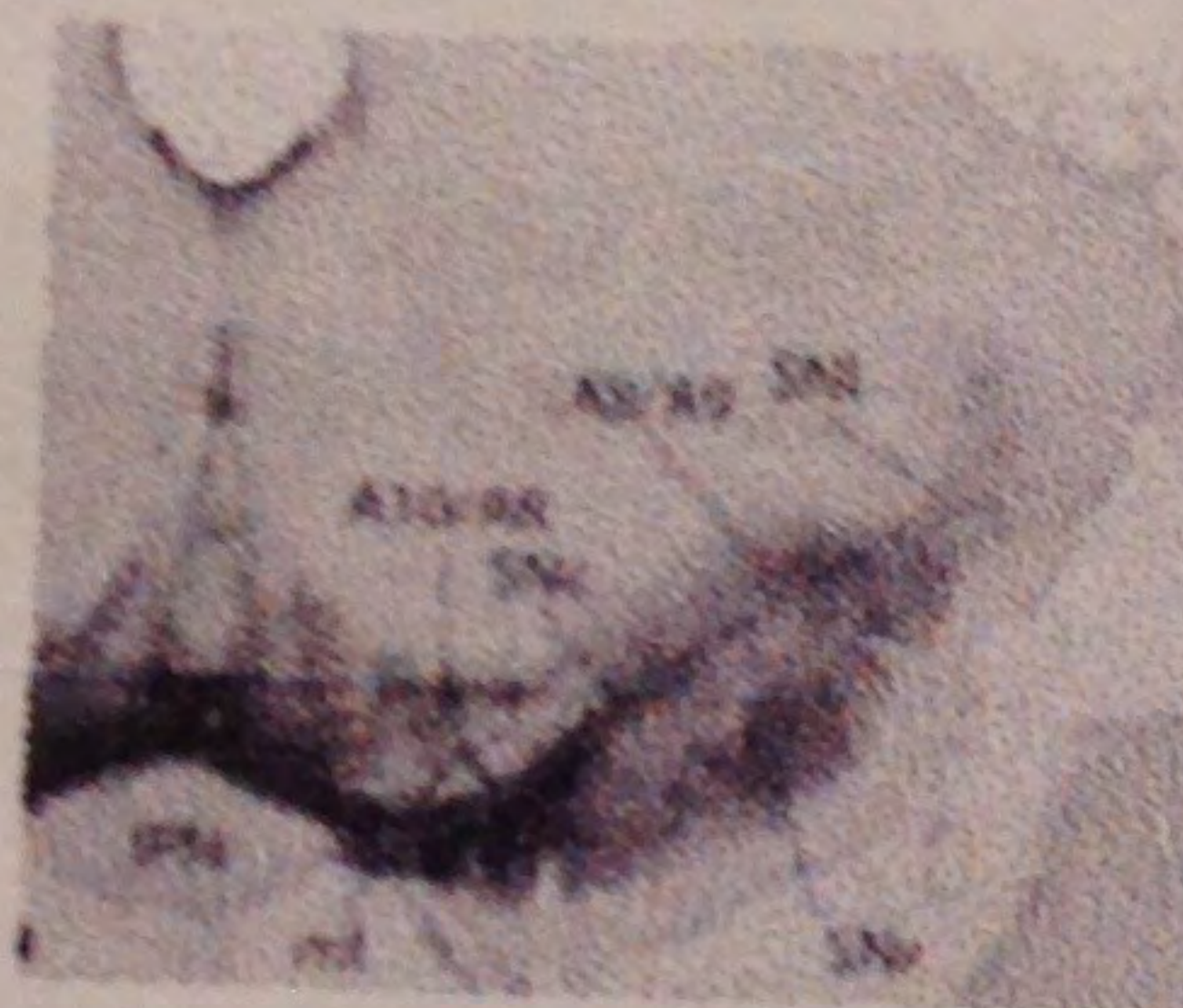
PSP: atrofia frontale lieve, NST, atrofia marcata mesencefalo, dentato, PCS, depigmentazione SN

A

B

C

Sostanza nera nella MP (A), MSA (B), PSP (C)

Perdita neuronale più marcata nel settore ventrolaterale (gruppo A9, nigrostriatali), **pigmento extraneuronale, astrocitosi, attivazione microgliale** con neuronofagia

MP: inclusioni ialine citoplasmatiche (corpi di Lewy)
inclusioni nei processi neuronali (neuriti di Lewy)

MSA: istologia aspecifica

PSP: tangles neurofibrillari globosi

Malattia di Parkinson

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace: the senses and intellects being uninjured.

James Parkinson (1817)
"An Essay on the Shaking Palsy"

- Esordio insidioso e decorso lento

"So slight and nearly imperceptible are the first inroads of this malady, and so extremely slow its progress"

- Esordio unilaterale e progressione bilaterale

"Thus assuming one of the hands and arms to be first attacked, the other, at this period becomes similarly affected "

- Combinazione di tremore a riposo e rigidità

"Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forwards"

- Sintomi non motori

*"the **Sleep** becomes much disturbed...The **Bowels**, which had been all along torpid, in most cases, demand stimulating medicines"*

EPIDEMIOLOGIA

Prevalenza

Circa 200/100.000 (Italia: circa 120.000 pazienti)

Incidenza

20/100.000 per PD (330/100.000 oltre i 60 anni)

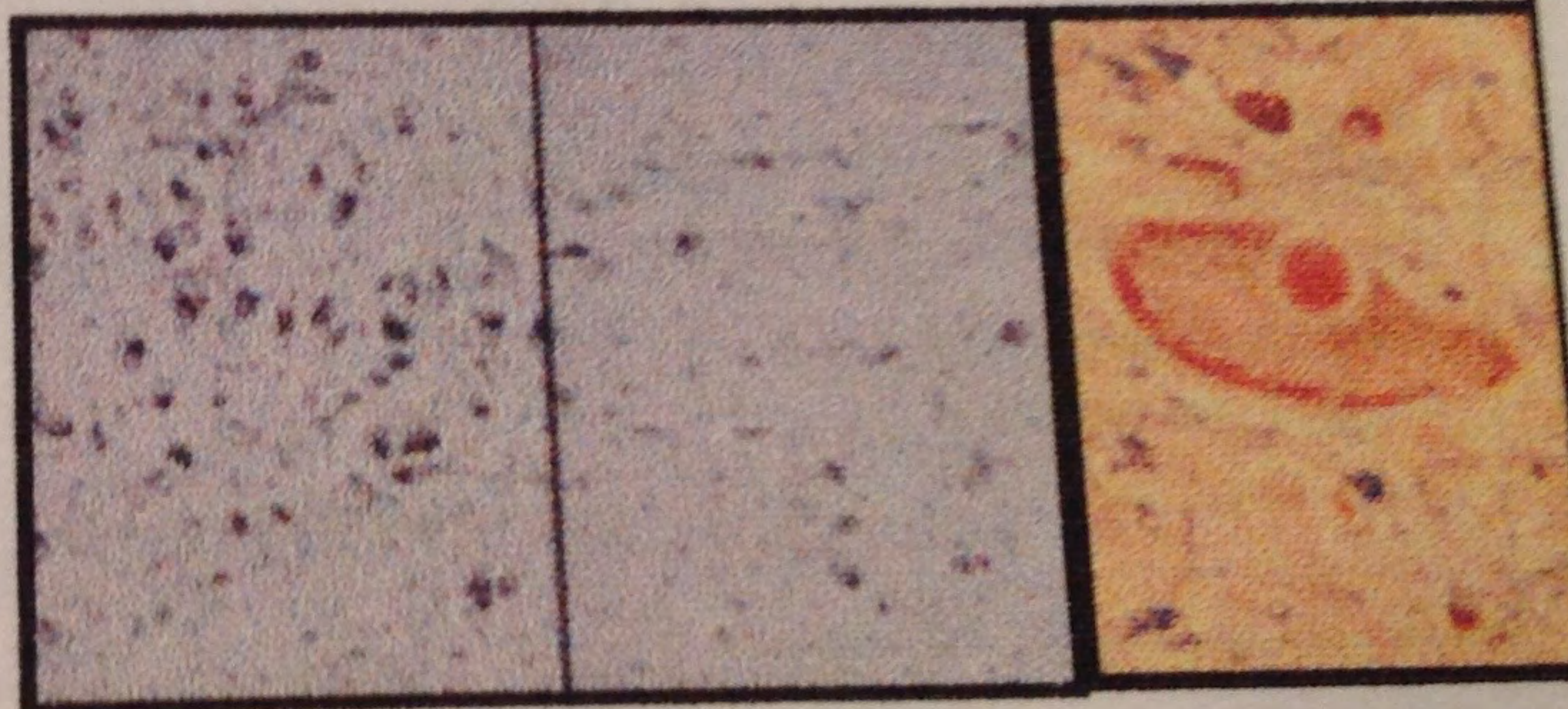
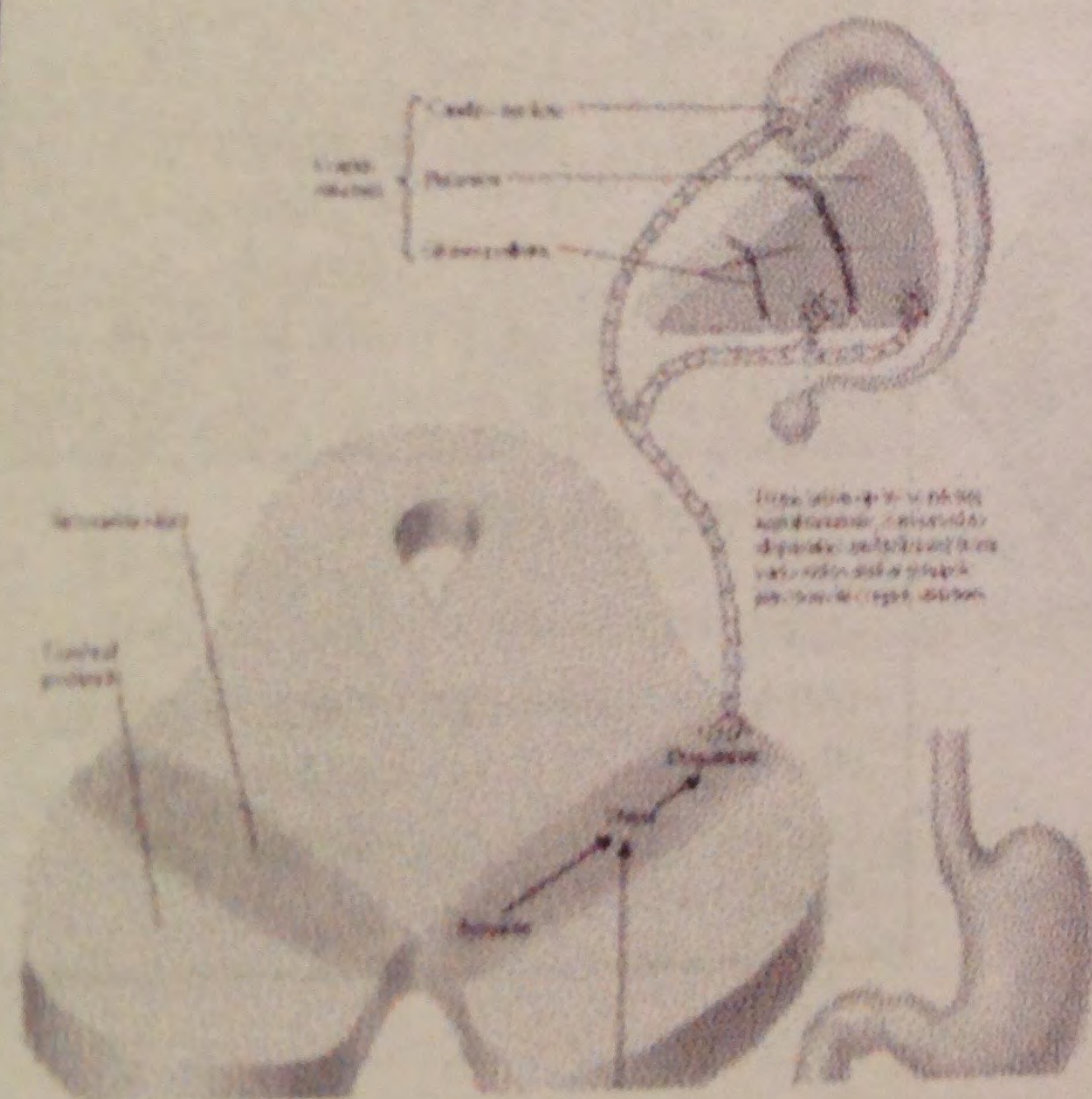
Incidenza aumenta progressivamente con l'invecchiare della popolazione

10%-20% dei casi diagnosticati solo dopo alcuni anni

Età di insorgenza

58 ± 10 anni (range: 20-84 anni)

La Malattia di Parkinson è caratterizzata dalla degenerazione di un gruppo di neuroni, situati in un nucleo denominato **sostanza nera**.

Tali neuroni producono **dopamina** e costituiscono il cosiddetto **sistema dopaminergico nigro-striatale**.

Gangli della base

Strutture dei circuiti striato-pallido coinvolte nella modulazione delle proiezioni talamocorticali:

NUCLEO CAUDATO

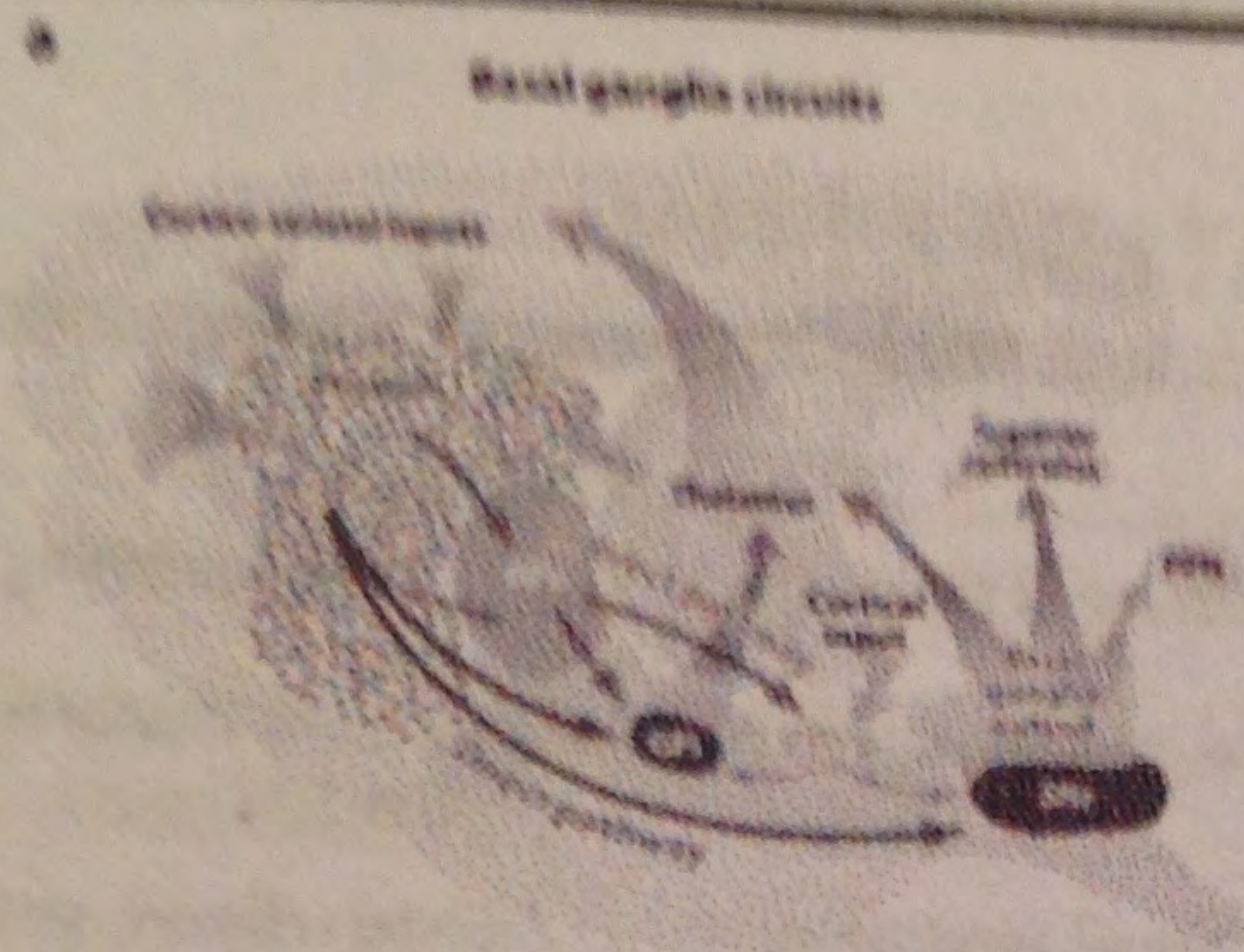
PUTAMEN

GLOBUS PALLIDUS ESTERNO

GLOBUS PALLIDUS INTERNO

SUBSTANTIA NIGRA pars compacta

SUBSTANTIA NIGRA pars reticulata

SN: nucleo contenente melanina con 500.000 neuroni dopaminergici

STRIATO

SPN striato-nigrali (D1) 49%

SPN striato-pallidali (D2) 49%

FS (0.5%) e LTS (1.5%) interneuroni

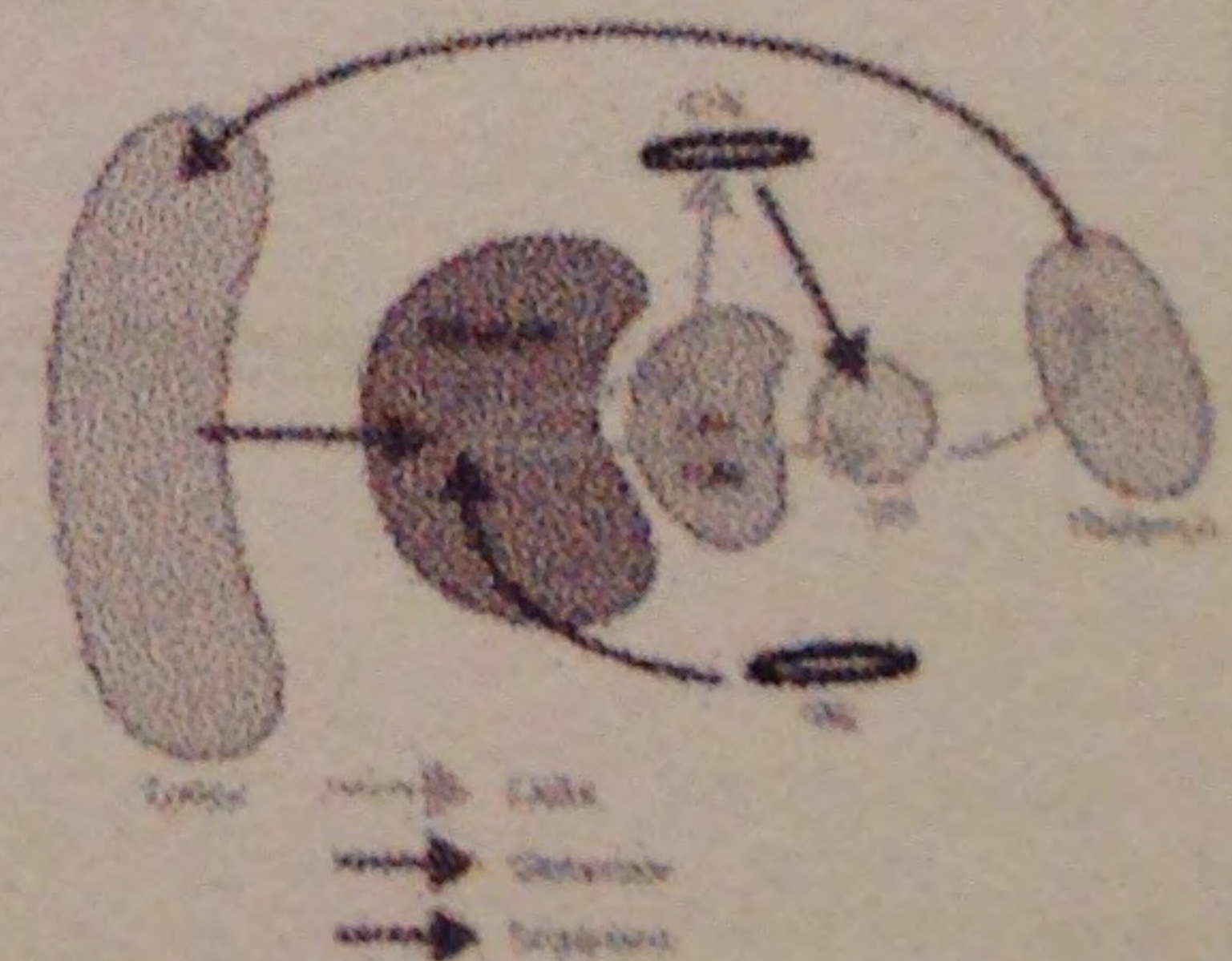
Interneuroni colinergici

STRIATO riceve afferenze eccitatorie da tutte le aree della corteccia cerebrale, nuclei intralaminari del talamo, SN, locus ceruleus e nuclei del rafe

Corteccia proietta anche al STN

Efferenze dei GB da Gpi e SNr al talamo, collicolo superiore e PPN

Circuito diretto: SPN (D1) ➔ Gpi/SNr

Circuito indiretto: SPN (D2) ➔Gpe/STN ➔GPi/SNr

FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA DI PARKINSON

Environmental risk factors

Increased risk (OR >1)
- Pesticide exposure
- Prior head injury
- Rural living
- Beta-blocker use
- Agricultural occupation
- Well water drinking

Decreased risk (OR <1)
- Tobacco smoking
- Coffee drinking
- NSAID use
- Calcium channel blocker use
- Alcohol consumption

Interactions

Genetic risk factors

Increased risk (OR >1)

GBA (OR >5)	VPS13C
INPP5F	DDRGK1
STK39	GPNMB
LRRK2	CCDC62
SIPA1L2	MIR4697
BST1	BCKDK-STX1B
RAB7L1-NUCKS1	

Decreased risk (OR <1)

SNCA	GCH1
MAPT	RIT2
TMEM175-GAK-DGKQ	FAM47E-SCARB2
HLA-DQB1	FGF20
MCCC1	SREBF1-RAI1
ACMSD-TMEM163	

Esordio della r

- I sintomi pa interessato a
- Il periodo
- Il ritardo
- La perce

Esordio della malattia e difficoltà diagnostiche

- I sintomi parkinsoniani si manifestano quando il danno dopaminergico ha interessato almeno il 60-80% dei neuroni nigro-striatali

- Il periodo pre-clinico ha una durata di circa 3 anni

- Il ritardo diagnostico medio è stimato intorno ai 5 anni

- La percentuale di errore diagnostico è del 10-25%

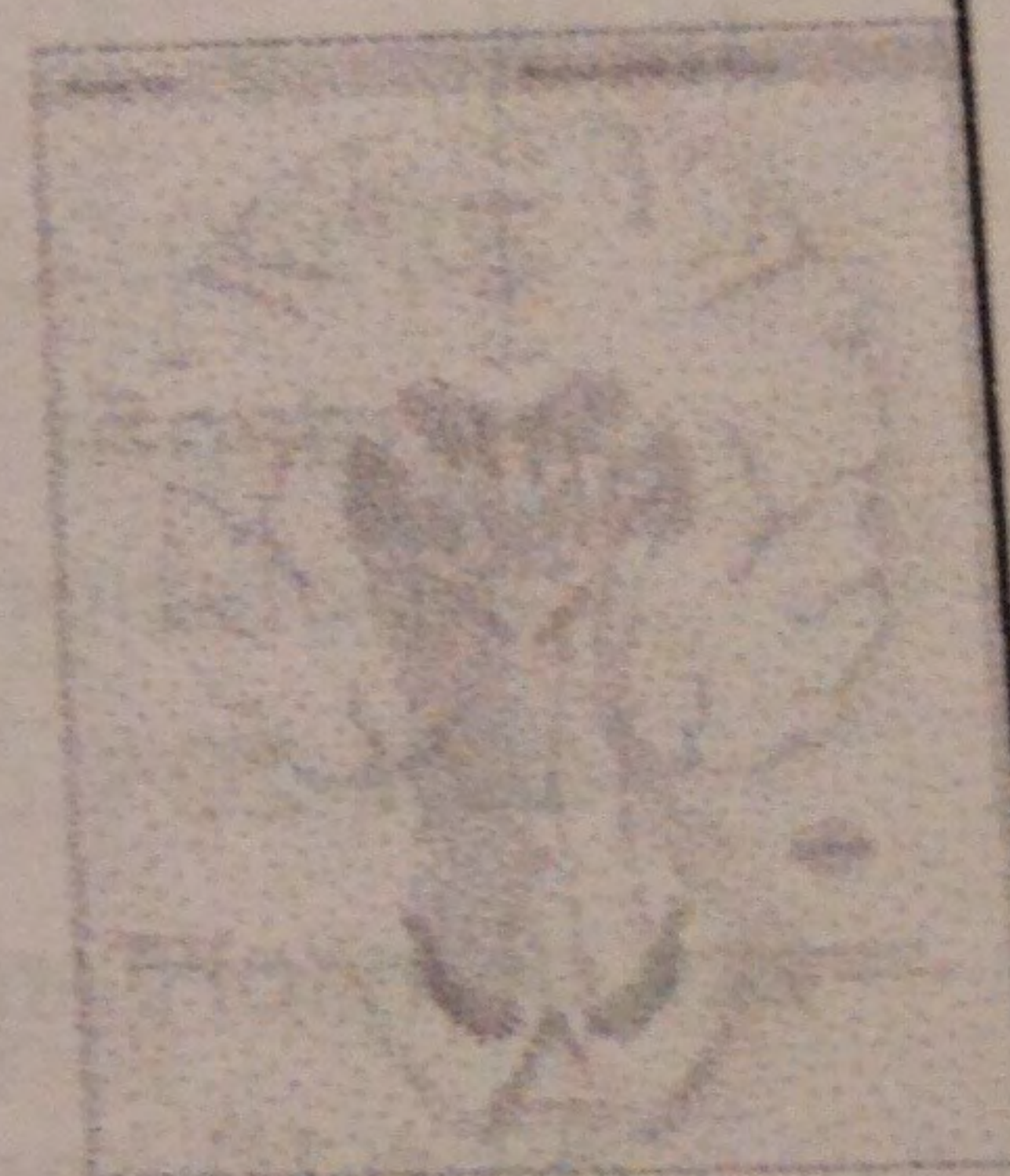
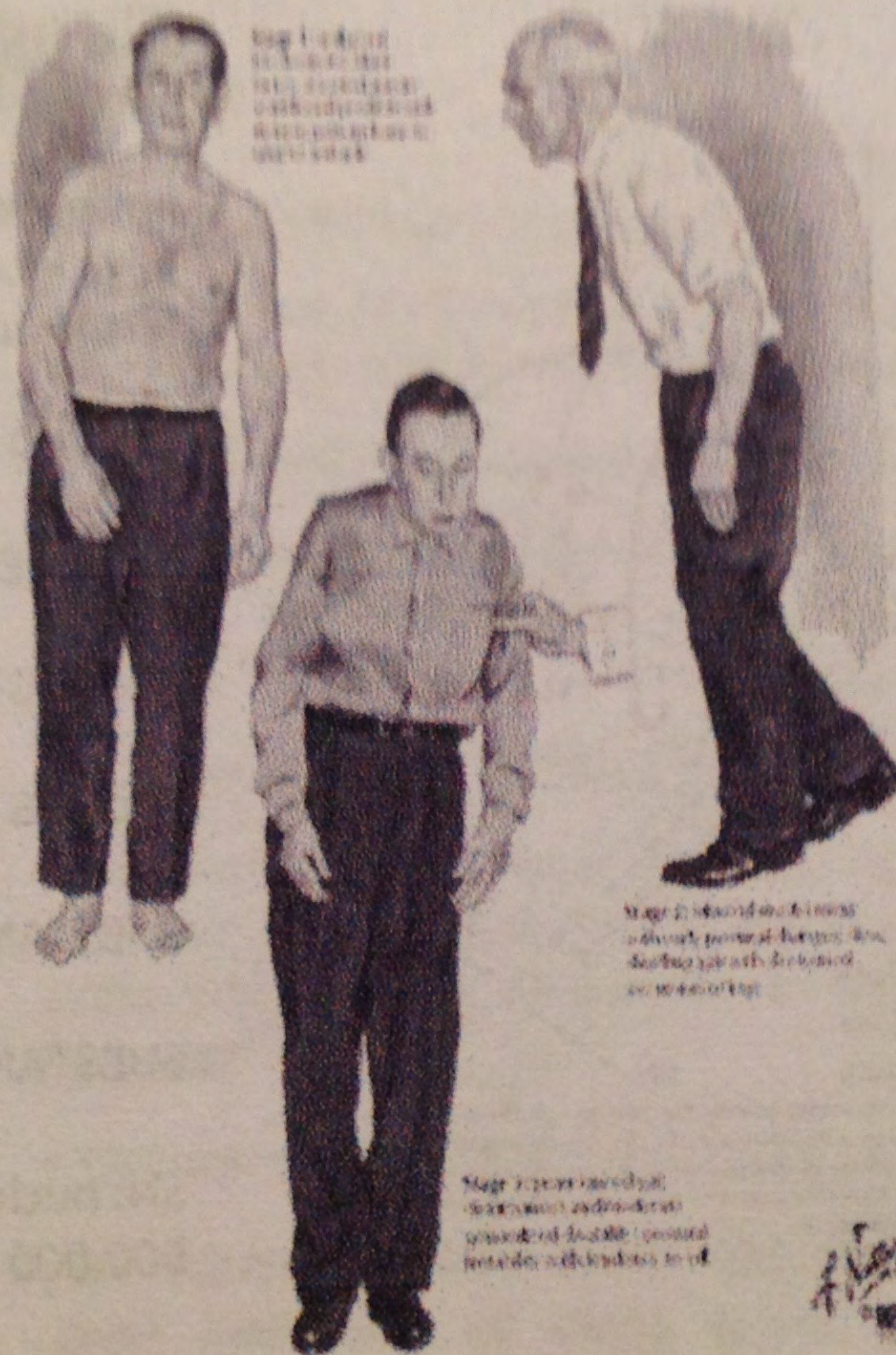
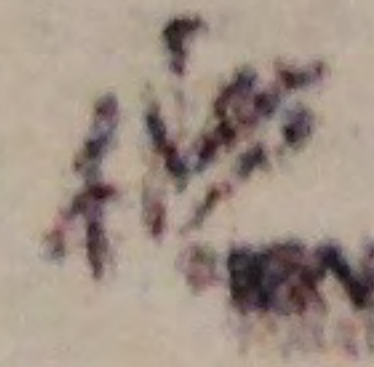



Table 1. Common Presentations of Parkinson's Disease.

Presentation	Parkinsonism	Differential Diagnosis	Distinguishing Signs
Tremor	Asymmetric rest tremor	Essential and other tremors	Symmetric postural and action tremor
Clumsy or weak limb	Bradykinesia	Carpal tunnel syndrome, radiculopathies, and stroke	Altered reflexes, sensation, and strength
Stiff or uncomfortable limb	Rigidity	Musculoskeletal syndromes	Pain and limitation of movement
Gait disorder	Asymmetric slowness, shuffling, reduced arm swing, minimal or no imbalance	Multiple ischemic lesions in the brain, hydrocephalus, and musculoskeletal disorders	Symmetric shuffling, retained arm swing, wide-based gait, prominent imbalance, limited movement at knee and hip

TREMORE A RIPOSO

SINTOMI

sintomo più conosciuto, maggiormente rappresentativo della malattia che induce il paziente o i familiari a consultare il medico

- compare a riposo, scompare durante il movimento
- solitamente all'esordio coinvolge una mano
- oscillazione lenta della mano come di chi conta cartamoneta

SEGNI

Si valuta mentre il paziente è a riposo o durante la deambulazione Può venire slatentizzato da manovre di facilitazione come contare o dire i mesi all'indietro.

Diagnosi differenziale: tremore essenziale senile; tremore posturale-cinetico che nei parkinsonismi può coesistere

BRADIC

SINTOM

Lentezz
cibi), se

Impacc
pazient

Difficol
letto

Microg

SEGNI

Prono
pollic
quella

Diagr

BRADICINESIA

SINTOMI

Lentezza e impaccio dei movimenti fini a carico di una mano (vestirsi, tagliare i cibi), senza perdita di forza muscolare

Impaccio motorio ad un arto inferiore con trascinamento di una gamba (a volte i pazienti inciampano).

Difficoltà al passaggio dalla posizione supina a quella eretta, difficoltà a girarsi nel letto

Micrografia, ipomimia facciale, ipofonia

SEGNI

Prono-supinazione mano-avambraccio, apertura e chiusura delle mani, opposizione pollice-indice, battitura del piede per terra. Passaggio dalla posizione seduta a quella eretta.

Diagnosi differenziale con emiparesi o deficit periferico.

RIGIDITA'

SINTOMI

Il sintomo meno conosciuto, nella maggior parte dei casi associato a bradicinesia
- Senso di peso di un arto, dolore ad una spalla
- Postura del tronco incurvata in avanti con arti superiori e a volte gli arti inferiori tendenzialmente flessi

SEGNI

Motilità passiva delle articolazioni degli arti, in particolare di polsi, gomiti, ginocchia, aumento del tono muscolare a riposo o durante il movimento (ipertono plastico).

Diagnosi differenziale con rigidità artrosica ed ipertono spastico.

INSTABILITA' POSTURALE

Si manifesta durante la progressione della malattia ed è il disturbo più invalidante:

può causare cadute e portare alla perdita dell' autonomia

Deriva dalla combinazione di:

- Variazioni degli aggiustamenti posturali
- Perdita dei riflessi posturali
- Rigidità
- Acinesia

Neurology Volume 17 • Number 5

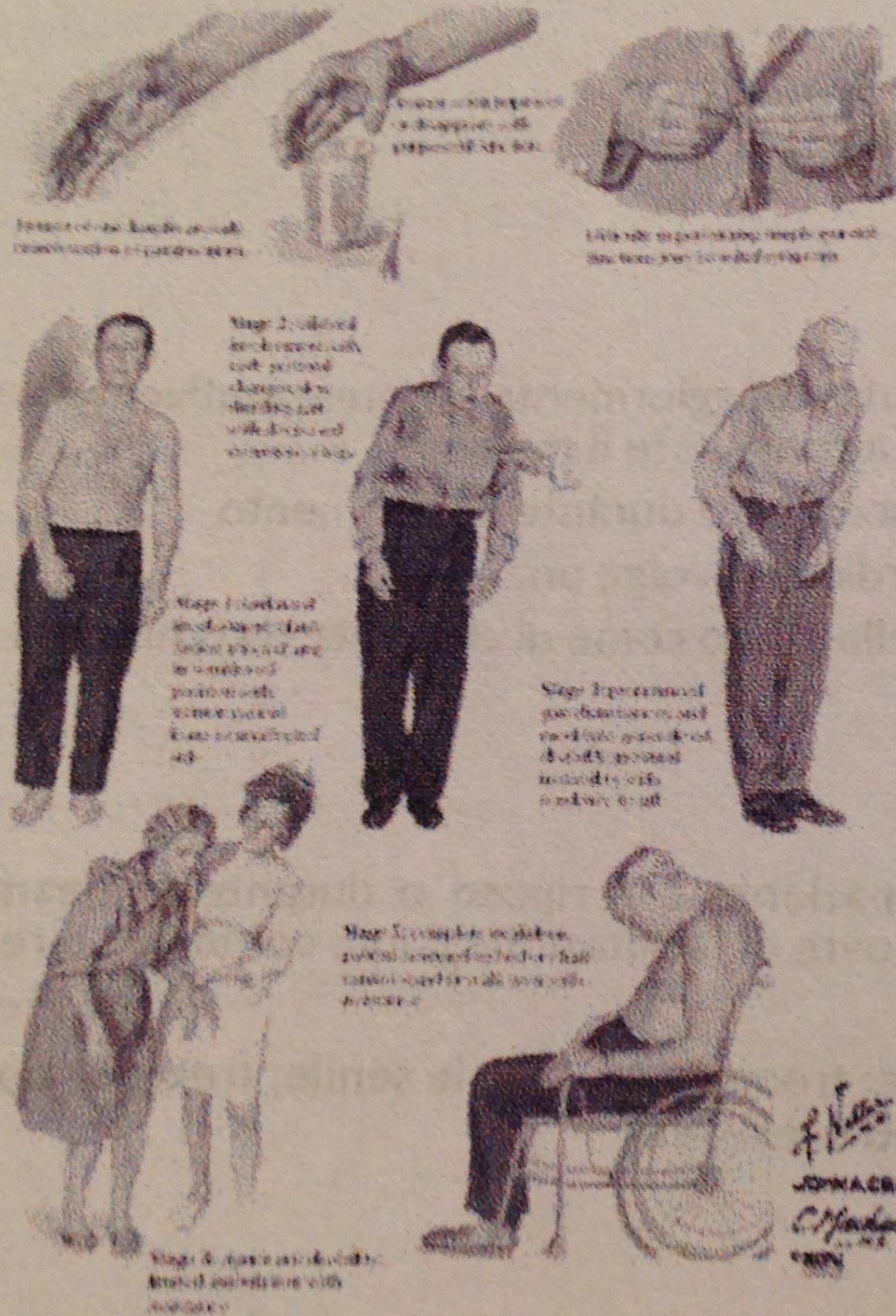
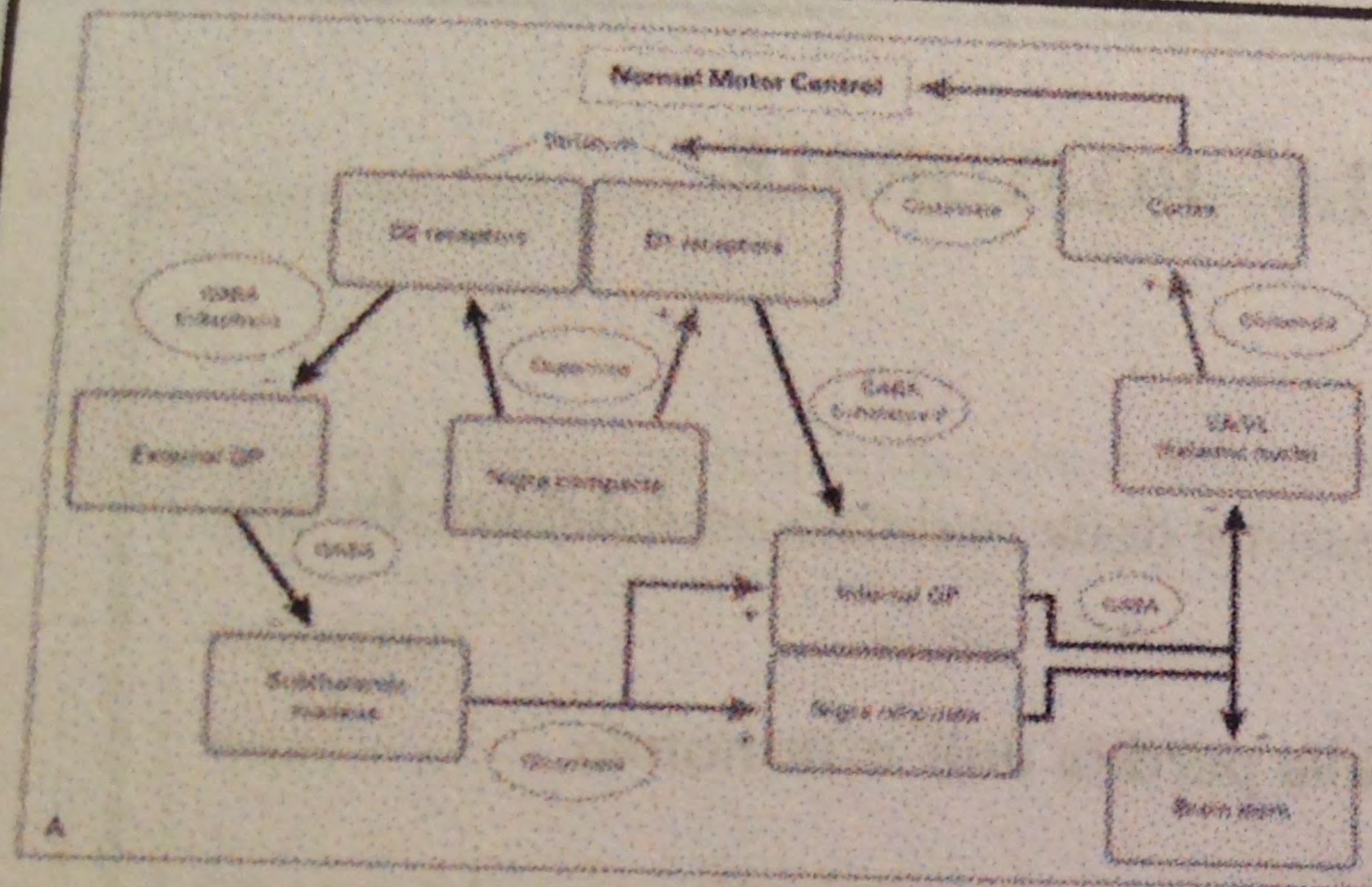
Parkinsonism: onset, progression, and mortality

Margaret M. Hoehn, M.D., and Melvin D. Yahr, M.D.

Progressione della MP

Modified Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease

Stage 0	No signs of disease
Stage 1	Unilateral disease
Stage 1.5	Unilateral disease plus axial involvement
Stage 2	Bilateral disease, without impairment of balance
Stage 2.5	Bilateral disease, with recovery on pull test
Stage 3	Bilateral disease, some postural instability, physically independent
Stage 4	Severe disability; still able to walk or stand unassisted
Stage 5	Wheelchair bound or bedridden unless aided

Clinical Signs of Parkinson Disease

SNc: facilita l'attività D1 e inibisce l'attività D2

Gpi/SNr: inibisce i circuiti talamocorticali

DIRETTO (mantiene l'attività motoria in corso)

Stimoli eccitatori dalla corteccia al Putamen

Putament proiezioni inibitorie al Gpi e SNr

Gpi/SNr proiezioni inibitorie al talamo

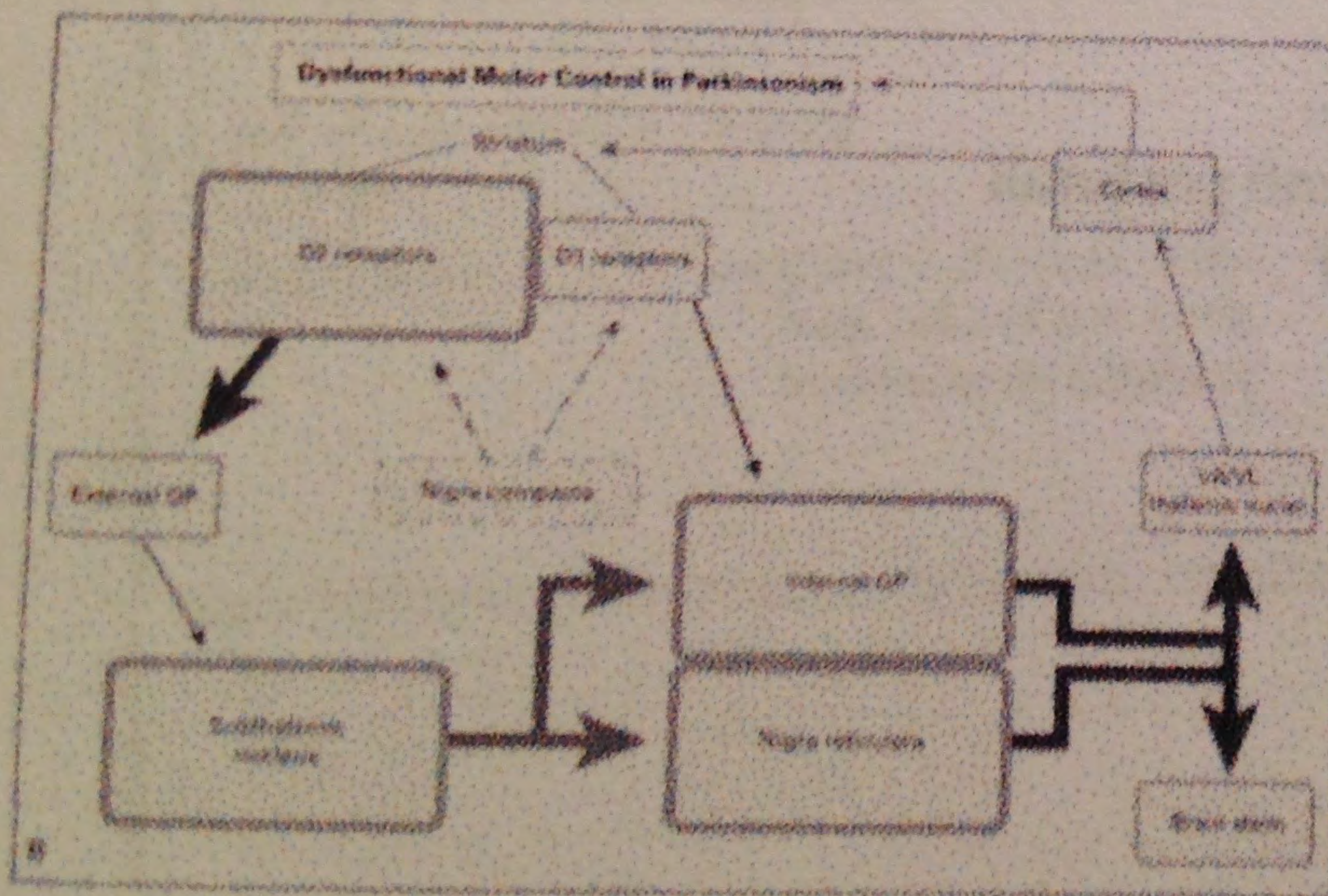
Effetto finale: **disinibizione del talamo**

INDIRETTO (reprime i movimenti)

Stimoli eccitatori dalla corteccia al Putamen

Putamen proiezioni inibitorie al GPe

GPe proiezioni inibitorie al STN (eccita GPi)

Effetto finale: **inibizione corticale**

Anatomy and physiology of motor manifestations in PD: the **direct pathway**

Bradykinesia

Rigidity

Tremor

Gait and balance

Falls

Speech and swallowing

Healthy

Parkinson's disease

Pu

Th

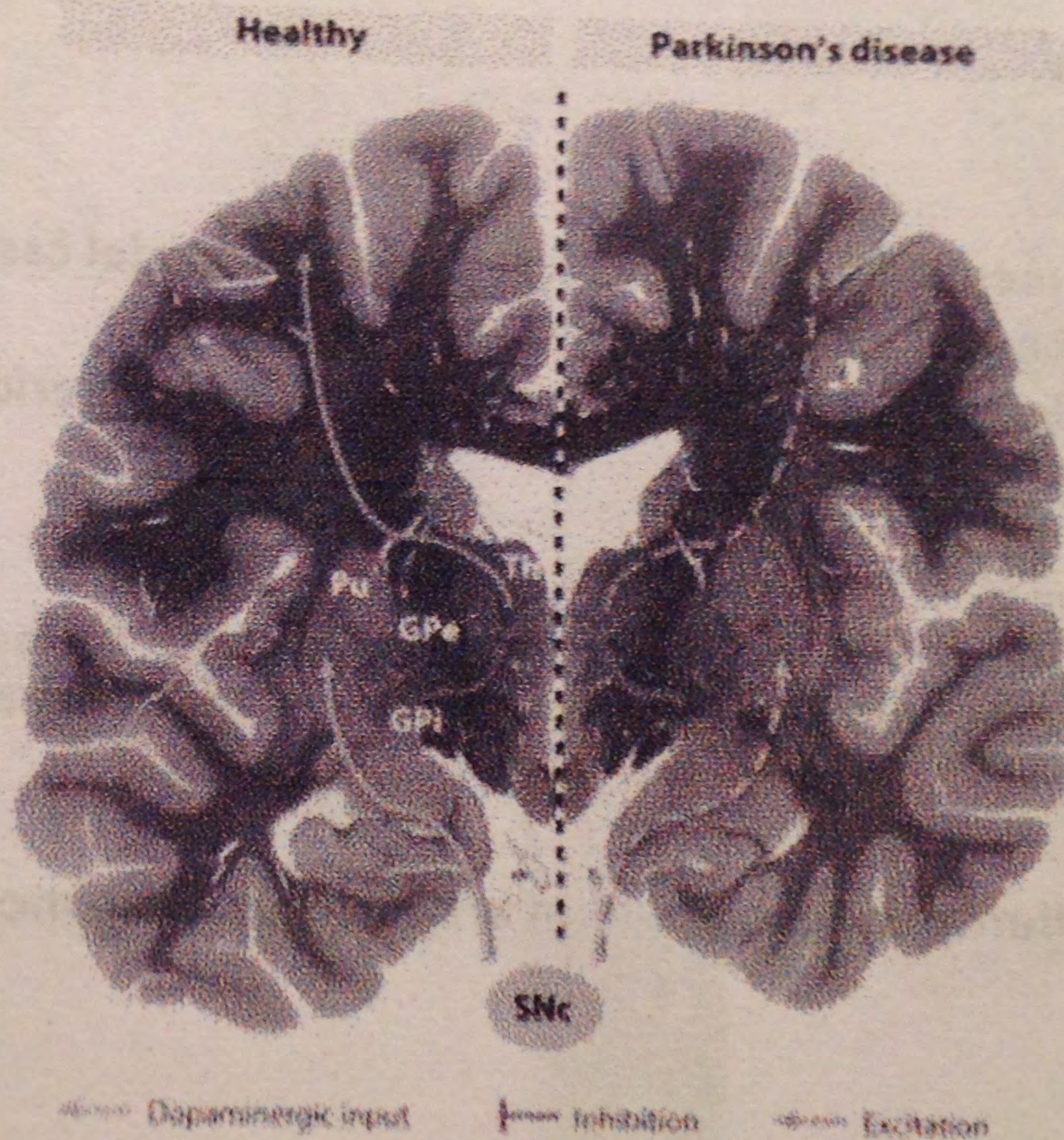
GPe

GPi

SNc

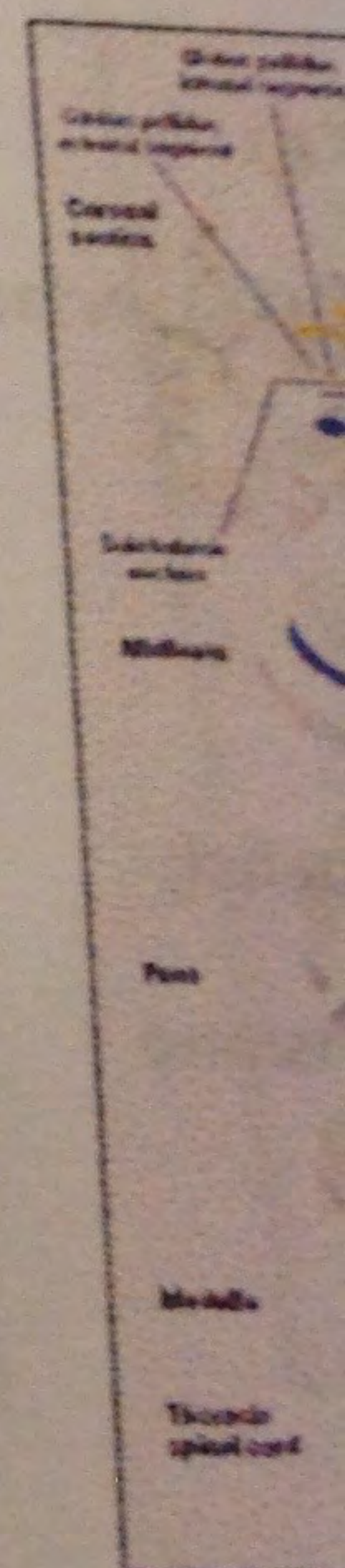
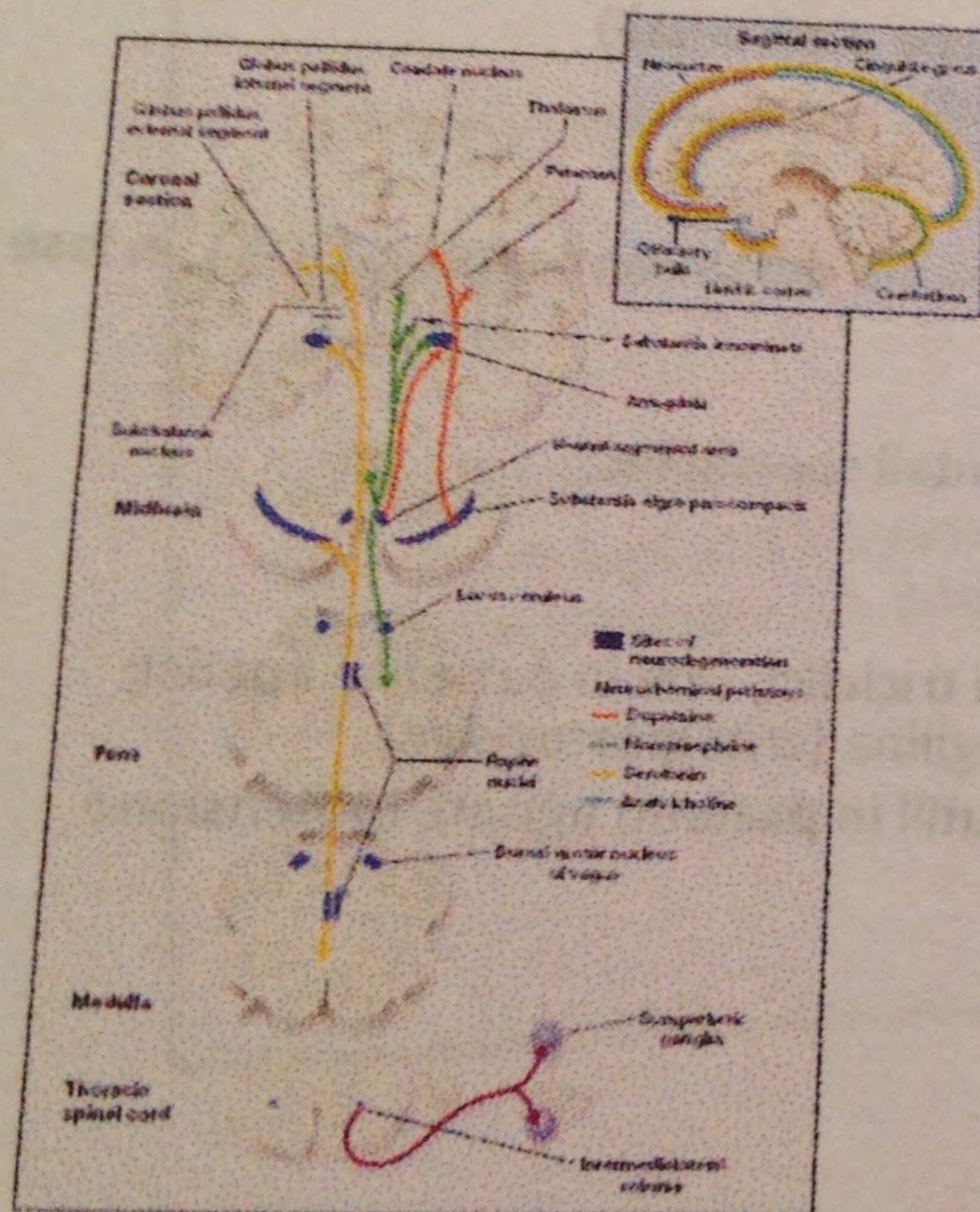
Dopaminergic input

Inhibition

Excitation

The **indirect pathway** (Gpe and SN) is inhibited by SNc dopaminergic input and normally fuctions to repress movements

DIVISIONI DELLO STRIATO

DIVISIONE	AFFERENZE	NUCLEO STRIATALE	EFFERENZE	FUNZIONE
SENSITIVO-MOTORIA	CORTECCIA MOTORIA	PUTAMEN	CORTECCIA MOTORIA PRIMARIA, PREMOTORIA SUPPLEMENTARE	MOVIMENTO
ASSOCIATIVA	C. FRONTALE PARIETALE TEMPORALE OCCIPITALE	CAUDATO DORSALE	C. PREFRONTALE	FUNZIONE COGNITIVA
LIMBICA	IPPOCAMPO AMIGDALA C. CINGOLATA C. TEMPORALE C. ORBITOFRONTALE	STRIATO VENTRALE	C. CINGOLATA ANTERIORE C. ORBITOFRONTALE MEDIALE	EMOZIONE MOTIVAZIONE

Lang & Lozano,

STRUTTURE COLPITE DALLA NEURODEGENERAZIONE NELLA MP

- SN pars compacta
- Area tegmentale Ventrale (proiezioni dopaminergiche alla corteccia entorinale, al tubercolo olfattorio, al giro del cingolo e alla corteccia frontale)
- Locus Coeruleus
- Nuclei del Rafe
- Nucleo Basale del Meynert
- Colonna Intermediolaterale
- Plesso Neuroenterico

Sites of neurodegeneration

Neurochemical pathways

- Dopamine
- Norepinephrine
- Serotonin
- Acetylcholine

Lang & Lozano, NJM, 1998

Neuropsychiatric symptoms

- dementia
- visual allucinations
- depression
- Impaired olfaction

Sleep disturbances

- daytime somnolence, insomnia
- REM sleep behaviour disorder

Autonomic dysfunction

Stages 5–6
Cingulate cortex (C)
Temporal cortex (T)
Frontal cortex (F)
Parietal cortex
Occipital cortex

Stage 4
Amygdala (A)
Nucleus of Meynert
Hippocampus

Stage 3
Substantia nigra pars compacta (SN)

Stages 1–2
Dorsal motor nucleus of vagus (DM)
Raphe nucleus (RN)
Locus coeruleus

Comp
Depre
Ansia
Distu
Distu
Distu
Insor
Sonr
Distu
Incu

Complicanze NON-motorie e COMORBIDITA'

Complicanze Psichiche	**Disautonomie**
Depressione	Ipotensione ortostatica
Ansia/agitazione/attacchi di panico	Disturbi gastrointestinali
Disturbi psicotici	Disturbi urologici
Disturbi cognitivi/comportamentali	
Disturbi del sonno	**Altre**
Insonnia	Cadute
Sonnolenza diurna	Disturbi respiratori
Disturbi fase REM	Dolori e Disestesie
Incubi	

DEPRESSIONE

Reattiva e/o intrinseca (proiezioni dopaminergiche prefrontali)
40% dei pazienti presenta un episodio depressivo
Accelera la malattia

- QUANDO: preesistente, concomitante all'esordio dei sintomi motori (10%), in fase avanzata, correlata a fasi off.
- VALUTAZIONI: variazioni cliniche e/o ambientali specifiche.
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE:
  SSRI: non hanno l'effetto anticolinergico dei triciclici, utili in paziente apatici; dubbia pericolosità in associazione con selegilina (crisi ipertensive)
  antidepressici triciclici: proprietà sedative, utili in pazienti agitati, ipotensione ortostatica.

DISTURBI COGNITIVO-COMPORTAMENTALI

Responsabili di 1/5 dei ricoveri urgenti in neurologia
20% dei pazienti presenta decadimento cognitivo (fase avanzata)

- SINTOMI: inerzia, apatia, rallentamento ideativo; disorientamento spazio-temporale, falsi riconoscimenti, stati allucinatori o onirici, comportamento violento.
- QUANDO: insorgenza acuta o subacuta.
- VALUTAZIONI: terapia antiparkinsoniana, ricercare problemi latenti come disidratazione, squilibri elettrolitici, disordini metabolici, infezioni intercorrenti.
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: sospensione anticolinergici, sospensione selegilina, amantadina e DA-agonisti, sospensione i-COMT, aggiungere neurolettici atipici (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidone), curare patologie concomitanti.

DISTURBI PSICOTICI

20% dei pazienti

frequenza correlata ad età, disturbi cognitivi, depressione, durata del trattamento con L-dopa, DA-agonisti e selegilina

- SINTOMI: allucinazioni visive (immagini di persone, animali, oggetti), deliri (di persecuzione).
- VALUTAZIONI: terapia farmacologica, problemi concomitanti (infezioni, interventi chirurgici), gravità del disturbo.
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE:

sospensione anticolinergici e antidepressivi, selegilina, amantadina e DA-agonisti, riduzione dosaggio L-dopa

aggiungere neurolettici atipici: clozapina (granulocitopenia, ipotensione ortostatica e crisi epilettiche)

cardiotossicità nelle fasi precoci (utile prima visita cardiologica)

DISTURBI DEL SONNO

75% dei casi

Influenza negativa reciproca tra sonno e malattia

DA-agonisti o L-dopa possono avere effetti + o - sul sonno

INSONNIA-SONNOLENZA DIURNA

Idiopatica o correlata ad età, sintomi parkinsoniani, demenza, depressione, e farmaci antiparkinsoniani

- VALUTAZIONI: relazione con la sintomatologia parkinsoniana (rigidità, bradicinesia, discinesie), trattamenti farmacologici, patologie associate.

- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: benzodiazepine ad emivita breve, L-dopa a lento rilascio o DA-agonistia emivita lunga alla sera, se farmacoindotta sospendere selegilina, i-COMT, amantadina, DA-agonisti, ed eventualmente ridurre L-dopa.

SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO/MOVIMENTI PERIODICI DEGLI ARTI INFERIORI

- VALUTAZIONI: gravità dei disturbi, presenza di insonnia o sonnolenza diurna
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: L-dopa a lento rilascio o DA-agonisti a emivita lunga alla sera, clonazepan (0.5-2mg/die), neurontin 900mg/die.

DISTURBI COMPORTAMENTALI DELLA FASE REM/INCUBI

- VALUTAZIONI: trattamenti farmacologici antiparkinsoniani
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: riduzione dosaggio L-dopa e DA-agonisti serali, riduzione o sospensione altri farmaci sedativi e antidepressivi triciclici, aggiungere clonazepan (0.5-2mg/die),

DISAUTONOMIE

1-IPOTENSIONE ORTOSTATICA

- SINTOMI: vertigini, disturbi visivi, sonnolenza, sincopi (con cadute).
- QUANDO: cambiamenti posturali, a digiuno, post-prandiale, esercizio fisico.
- VALUTAZIONI: terapia dopaminergica, altri farmaci, stato di idratazione, patologie associate.
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: modificazioni abitudini di vita (calze elastiche, dormire con gli arti inferiori sollevati), aumento apporto idro-salino, domperidone, riduzione dosaggio DA, trattamenti specifici (midodrina).

2-DISFAGIA

10% dei pazienti (Thompson et al. Gut 2000)
la gravità è direttamente correlata alle fasi off

- SINTOMI: prolungata permanenza dei cibi nel cavo orale, fuoriuscita dalle fossa nasali, tosse e/o voce gorgogliante dopo assunzione di liquidi, peggioramento prestazioni motorie.

- QUANDO: ipocinesia marcata, in fase off, in caso di discinesie

- VALUTAZIONI: schema terapeutico, eventualmente sospendere farmaci anticolinergici, esame della deglutizione.

- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: alimentazione del paziente in fase on, assumere cibi semisolidi, evitare cibi che si sbriciolano, gastro/digiunostomia.

3-STIPSI

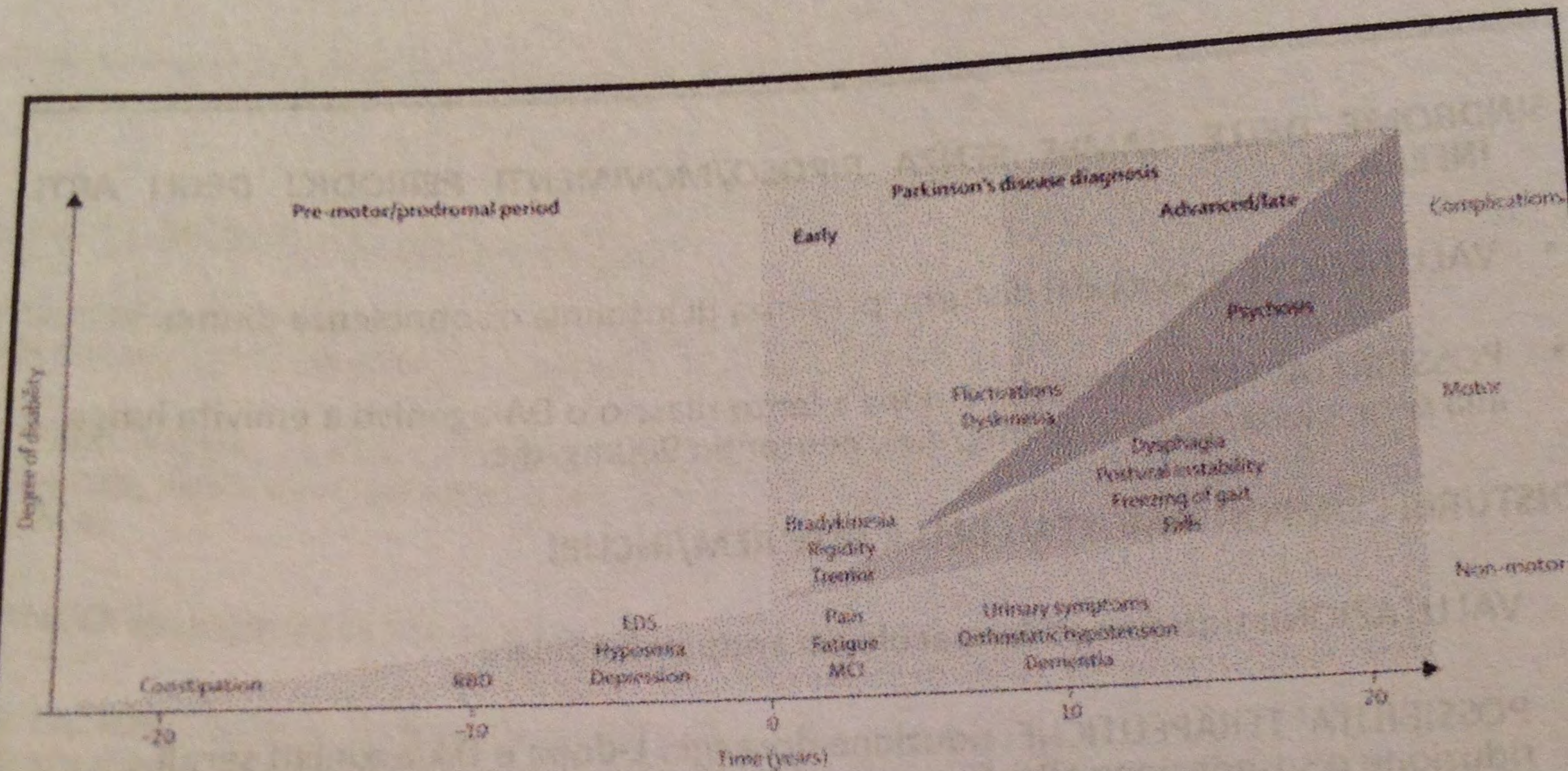
70% dei pazienti

- QUANDO: spesso anche nelle fasi iniziali, ma più marcata in condizioni di ridotta mobilità.
- VALUTAZIONI: schema terapeutico, eventualmente sospendere farmaci anticolinergici.
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: aumentare l'apporto di liquidi, ridurre nella dieta banane, carote e aumentare frutta di stagione, verdure in foglia e crusca, aumentare attività fisica, usare lassativi vegetali e osmotici, enteroclismi.

4-DISTURBI UROLOGICI

ipereflessia del detrusore nel 60% dei pazienti

- SINTOMI: aumento della frequenza, urgenza, incontinenza.
- QUANDO: durante la notte, in fase precoce di malattia.
- VALUTAZIONI: eventuale riconsiderazione della diagnosi, possibile patologia apparato specifica (infezioni responsabili del 10% dei ricoveri urgenti).
- POSSIBILITA' TERAPEUTICHE: ridurre assunzione di liquidi serale, anticolinergici alla sera come la propantelina (lexil: attenzione possono peggiorare lo svuotamento se vi è ostruzione meccanica), consulto urologico

Manifes
Esordio
20 anni
Altri sir
Sintom
Compl
EDS=e
disorc

Manifestazioni e decorso della MP
Esordio dei segni motori (tempo 0) può essere preceduto da fasi premotorie o prodromiche di > 20 anni
Altri sintomi e segni non-motori dopo la diagnosi e con la progressione
Sintomi assiali motori (instabilità posturale, freezing) nelle fasi avanzate
Complicanze a lungo termine della terapia dopaminergica: fluttuazioni, discinesie, psicosi
EDS=excessive daytime sleepiness. MCI=mild cognitive impairment. RBD=REM sleep behaviour disorder.

Indagini Strumentali

La diagnosi di MPI è <u>essenzialmente clinica</u>, tuttavia nei casi dubbi alcuni esami strumentali possono essere di particolare utilità

- TAC encefalo: consente di escludere parkinsonismi secondari da lesioni vascolari o neoplastiche o da idrocefalo.

- RMN encefalo: consente di escludere parkinsonismi vascolari o atipici; talora assotigliamento pars compacta SN nella MP.

- SPECT/PET cerebrale: consente di valutare
- il flusso ematico cerebrale.
- la distribuzione dei recettori dopaminergici.

SPECT

SPECT
traspo
dopar

-dd c

-sosp

-stad

SPEC
stria

-pre

-dd

SPECT cerebrale per studio dei recettori dopaminergici

SPECT con I 123 –FP-Beta CIT (Ioflupane): tracciante che si lega selettivamente al trasportatore della dopamina (DAT) nello striato; indicatore della degenerazione dopaminergica.

-dd con tremore essenziale e con parkinsonismi secondari (vascolare, da farmaci).

-sospetto MP iniziale (tremore isolato).

-stadiazione della malattia e possibile effetti neuroprotettivi (JAMA 2002).

SPECT con I 123 IBZM: tracciante che si lega selettivamente ai recettori D2 dello striato.

-predittivo della risposta al trattamento farmacologico.

-dd MP e parkinsonismi atipici.

A

VMAT2

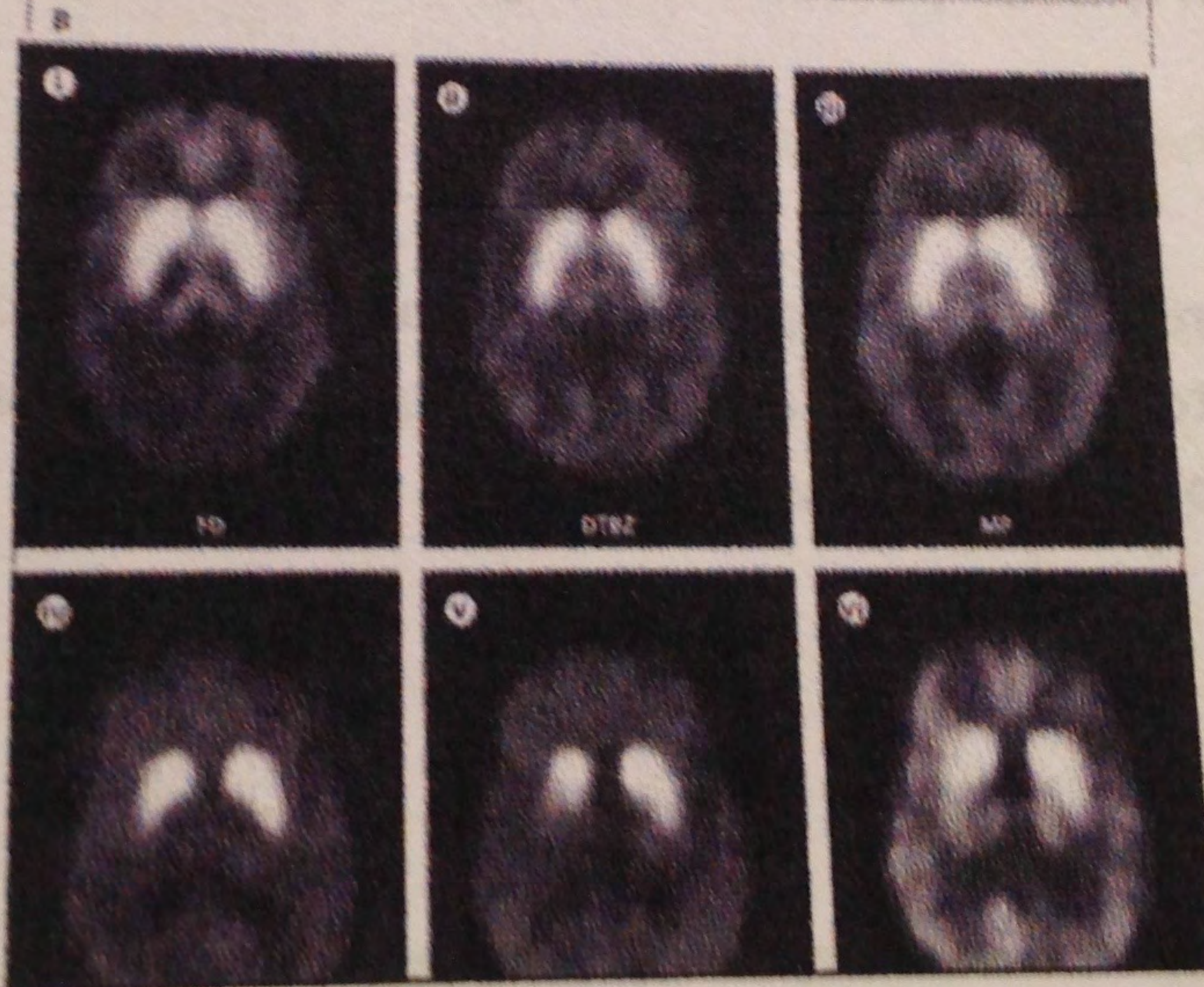
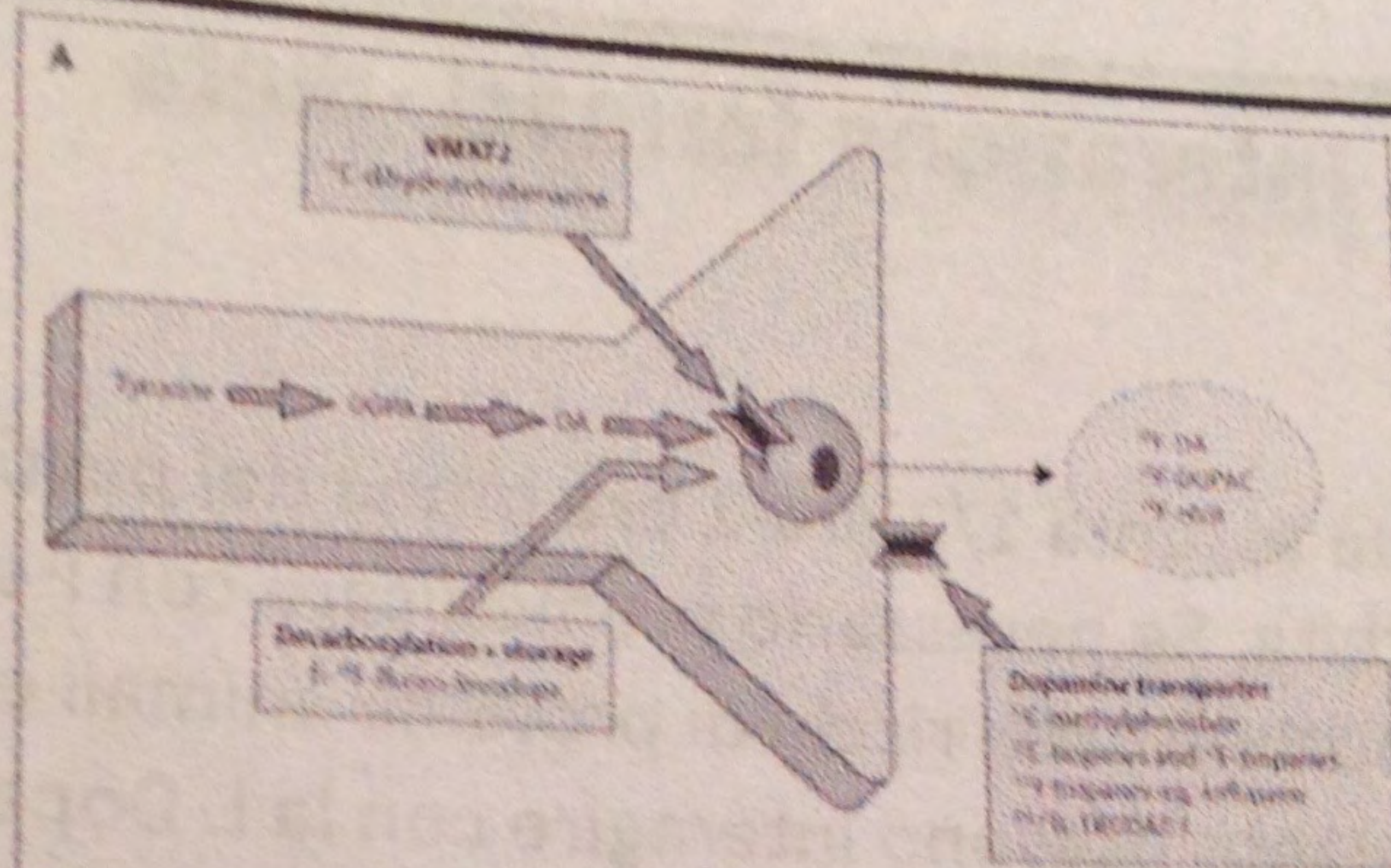
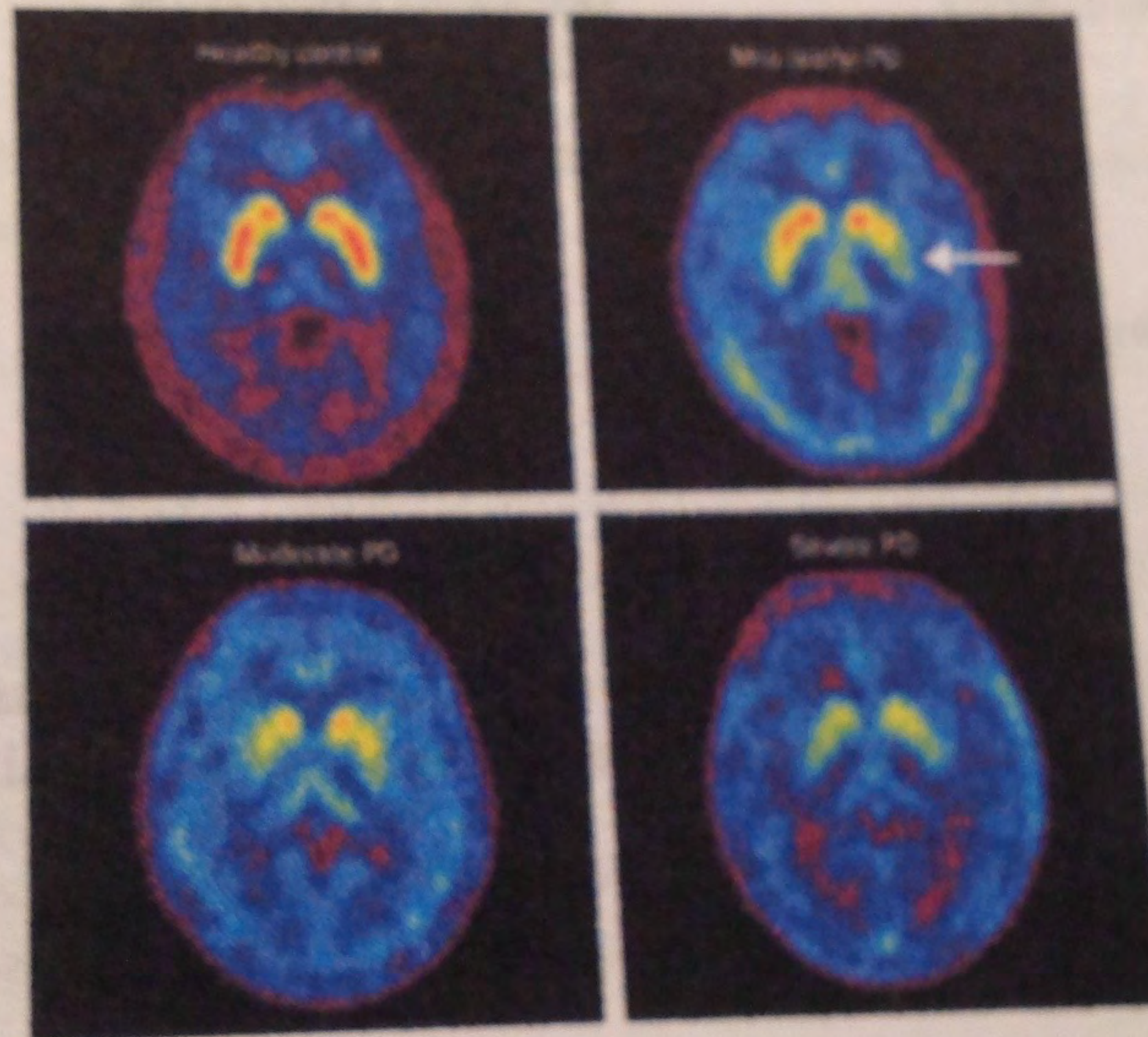
Tyrosine

DOPA

DA

Decarboxylation + storage

Dopamine transporter

B

Denervazione dopaminergica al DAT scan e progressione della MP

Riduzione annuale dell'uptake di DAT uptake nella MP = 6-13%

La riduzione è correlata con lo **stadio clinico, la severità della bradicinesia e la rigidità** ma **non** con il **tremore**

Farmaci utilizzati nella terapia della Malattia di Parkinson

- L-Dopa
- Dopaminoagonisti
- Inibitori enzimatici
- Anticolinergici
- Amantadina

L-Dopa (+ inibitore dopa-decarbossilasi)

Precursore per la sintesi della DA nelle terminazioni del sistema nigro-striatale + inibitore dopa-decarbossilasi. Dosaggio medio/die

Madopar	**L-dopa + Benserazide**	**200-800 mg**
Sinemet	**L-dopa + Carbidopa**	

Effetti collaterali: nausea, vomito, ipotensione ortostatica. Meno frequentemente agitazione, episodi confusionali, allucinazioni, deliri.

Dopaminoagonisti

Stimolano direttamente i recettori dopaminergici dei gangli della base (D_1 - D_5)

Dopaminoagonisti ergolinici		Dosaggio medio/die
bromocriptina	Parlodel	15-30 mg
pergolide	Nopar	1,5-4,5 mg
cabergolina	Cabaser	3-6 mg

Dopaminoagonisti non-ergolinici		
Ropinirolo	Requip	3-9 mg
pramipexol	Mirapexin	1-3 mg
apomorfina	Apofin	1-7 mg/h o bolo di 2-5 mg

Effetti collaterali: nausea, vomito, ipotensione ortostatica, allucinazioni, confusione, idee deliranti. Talora tachicardia ed aritmie e (per DA ergolinici) e fibrosi polmonare.

Interazione farmaci -dieta

L-Dopa: meglio se assunta 1/2 ora-1 ora prima dei pasti perchè più facilmente assorbita. Se necessario premedicare con Peridon o Motilium. Utile portare i cibi ricchi di proteine animali e di grassi al pasto serale in quanto possono interagire con la L-Dopa e ridurne l'efficacia.

Dopaminoagonisti: meglio se assunti a stomaco pieno per evitare nausea e vomito che questi farmaci spesso danno. Se necessario premedicare con Peridon o Motilium.

Inibitori enzimatici

Comprendono inibitori delle MAO-B e delle COMT.
Riducono la degradazione della L-Dopa (a livello centrale o periferico) e ne prolungano la durata dell'effetto.

Inibitori delle MAO-B: Selegilina (Jumex): dubbia azione protettiva sui neuroni dopaminergici.
Effetti collaterali: insonnia, episodi confusionali, allucinazioni, ipotensione ortostatica, aumento discinesie.

Inibitori delle COMT: Entacapone (Comtan).
Gli effetti collaterali prevedibili includono discinesie e nausea.

Anticolinergici

Hanno discreto effetto sul tremore e la rigidità, minore sulla bradicinesia. Possono migliorare alcuni sintomi secondari come eccessiva salivazione e urgenza minzionale.

In commercio:	Dosaggio medio/die
Biperidene (Akineton)	1-6 mg o 2-8 mg
Orfenadrina (Disipal)	200-400 mg
Triesifenidile (Artane)	6-10 mg
Bornaprina (Sormodren)	6-12 mg

Effetti collaterali: secchezza delle fauci, deficit dell'accomodazione, confusione e deficit mnesici, ritenzione urinaria, stipsi.
Controindicati nel glaucoma, specie se ad angolo acuto e nell'ipertrofia prostatica.

Amantadina (Mantadan)

Meccanismo d'azione: blocco del recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), al quale si lega il glutammato.

L'efficacia sulla sintomatologia parkinsoniana è nettamente inferiore a quella della L-dopa.

Dosaggio medio: 200 mg/die.

Buona efficacia nel controllo delle discinesie della sindrome da trattamento cronico con L-dopa.

Effetti collaterali: incubi, confusione, allucinazioni visive, livedo reticularis, edema pretibiale.

La sindrome da trattamento a lungo termine con L-Dopa

Con il progredire della Malattia di Parkinson il numero di terminazioni nigro-striatali si riduce progressivamente.

Si verifica inoltre un rimaneggiamento dei recettori dopaminergici.

Tali alterazioni unitamente all'utilizzo di farmaci dopaminergici a breve emivita, rappresentano verosimilmente il meccanismo che determina il declino dell'efficacia della L-Dopa nel trattamento a lungo termine e la comparsa delle complicanze motorie.

L'efficacia in monoterapia dei dopaminoagonisti in 3-5 anni si ha solo nel 25% dei pazienti (per drop-out correlati agli effetti collaterali e perdita di efficacia). Tuttavia le fluttuazioni motorie sono meno frequenti rispetto ai pazienti trattati con L-dopa.

Complicanze motorie

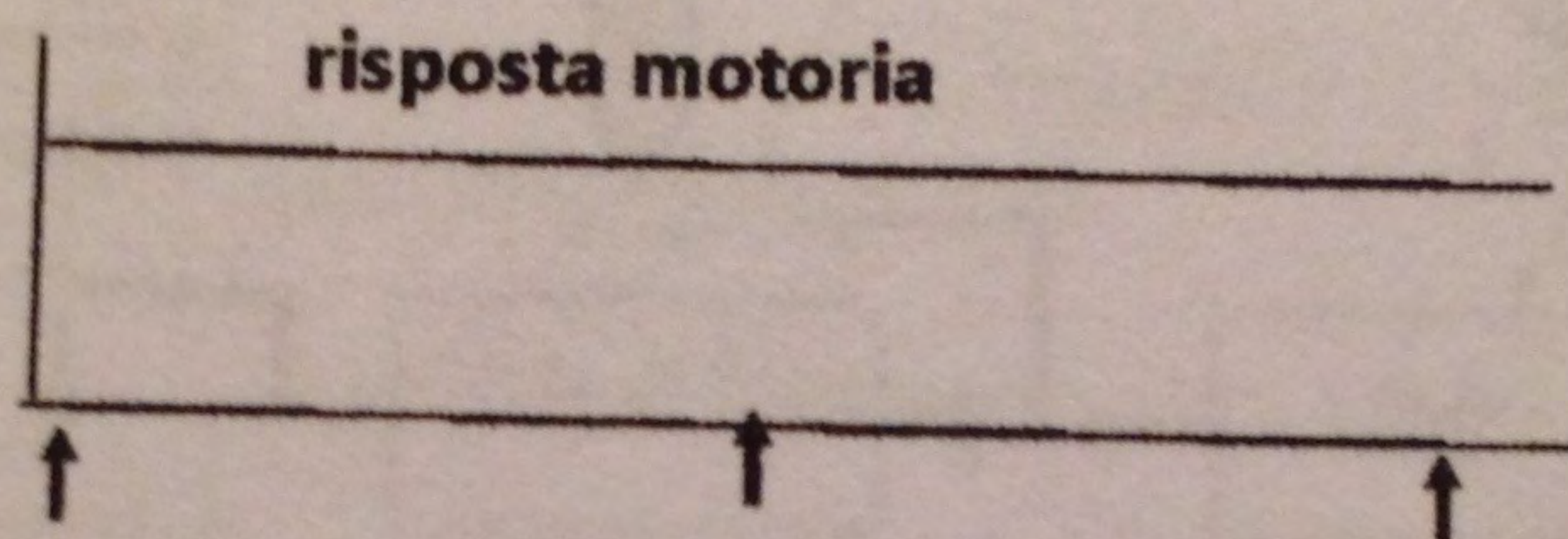
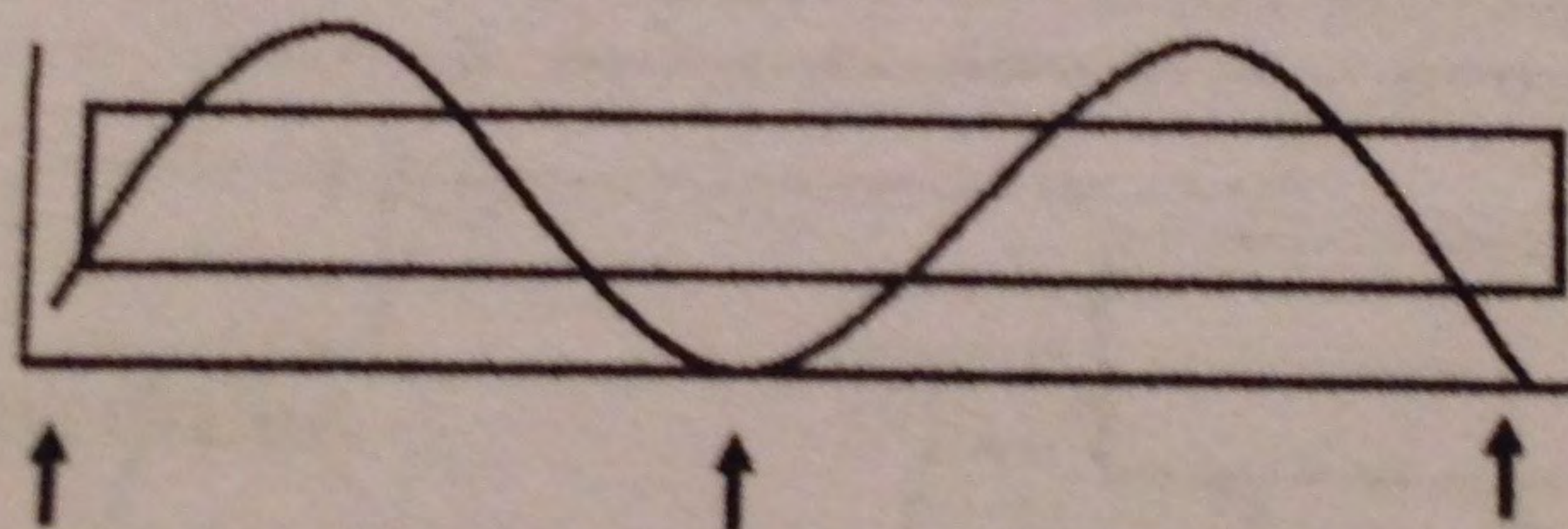
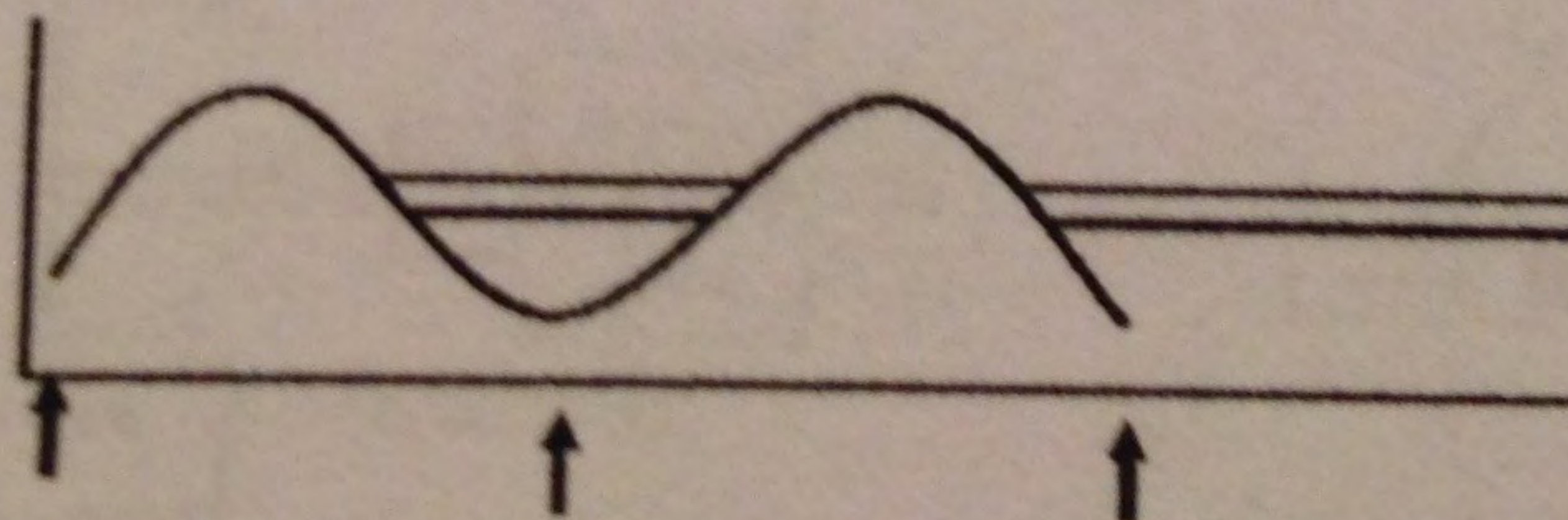
in > 80% dei pazienti, dopo 10 anni di L-dopa

FLUTTUAZIONI MOTORIE

- Perdita di risposta/risposta subottimale
- Deterioramento di fine dose (wearing off, acinesia notturna/ al risveglio, post-prandiale)
- Fenomeni on-off
- Freezing

MOVIMENTI INVOLONTARI

- Discinesie di picco
- Discinesie difasiche
- Distonie di picco
- Distonia del mattino

Evoluzione nel tempo della risposta alla L-dopa

La terapia chirurgica del Morbo di Parkinson

LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA DEL NUCLEO SUBTALAMICO (DBS)

- 1969: 37000 interventi chirurgici di talamotomia per controllare il tremore
- STIMOLAZIONE AD ALTA FREQUENZA = INIBIZIONE FUNZIONALE = LESIONE
- 1987: DBS del talamo
- 1992: DBS del Gpi
- 1993: DBS DEL NUCLEO SUBTALAMICO

STIMO

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA: EFFETTO SUL NETWORK

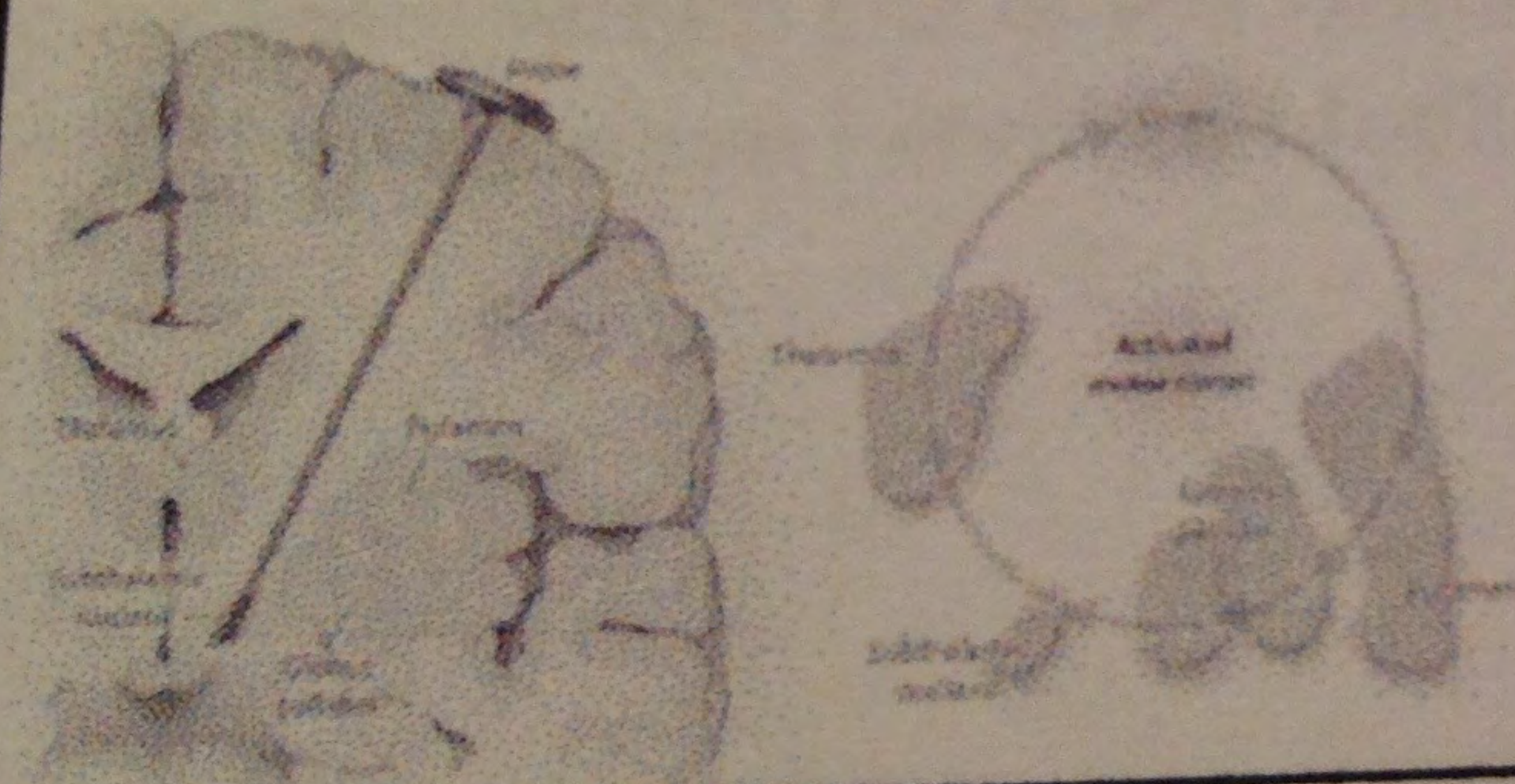
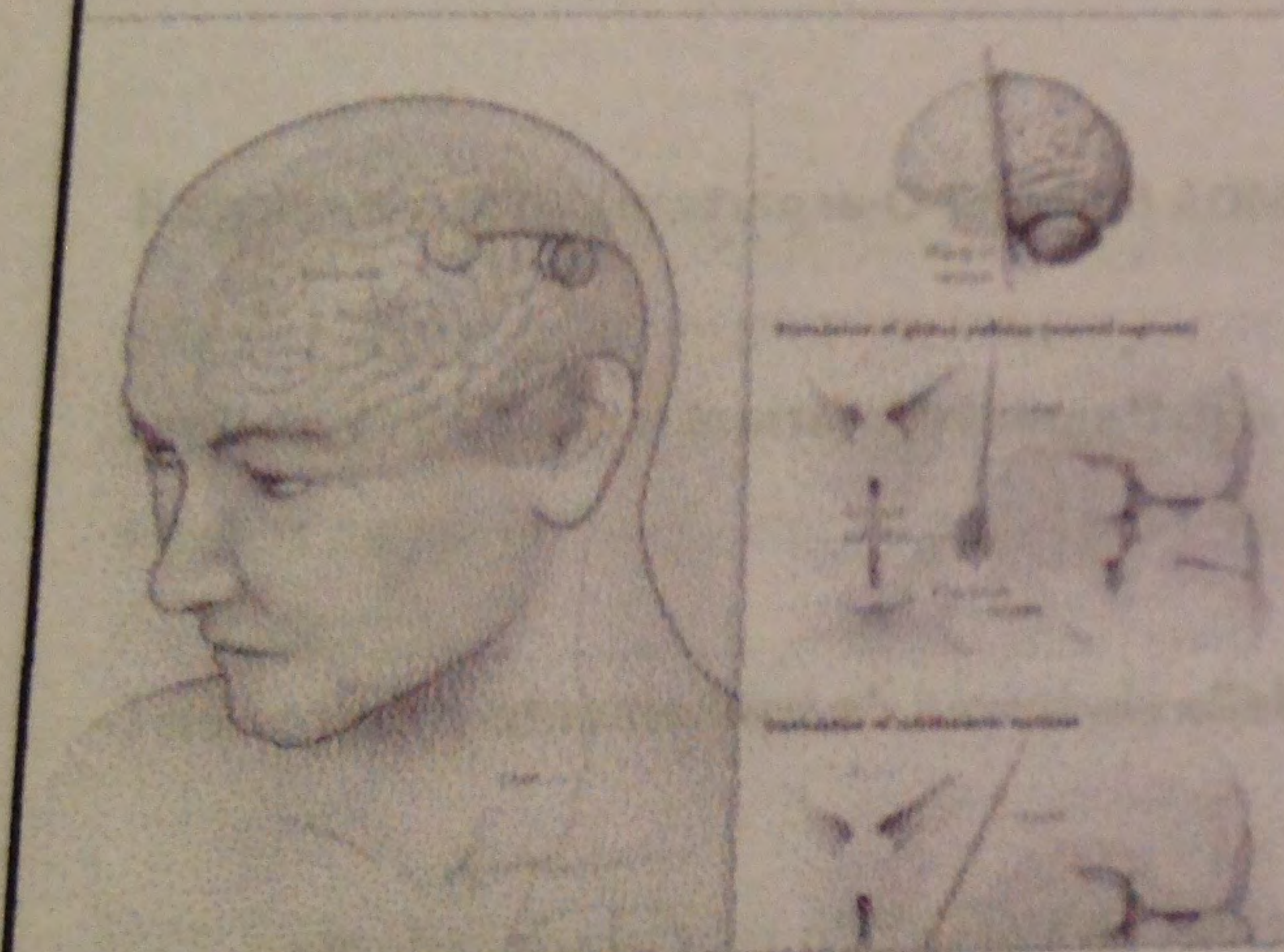
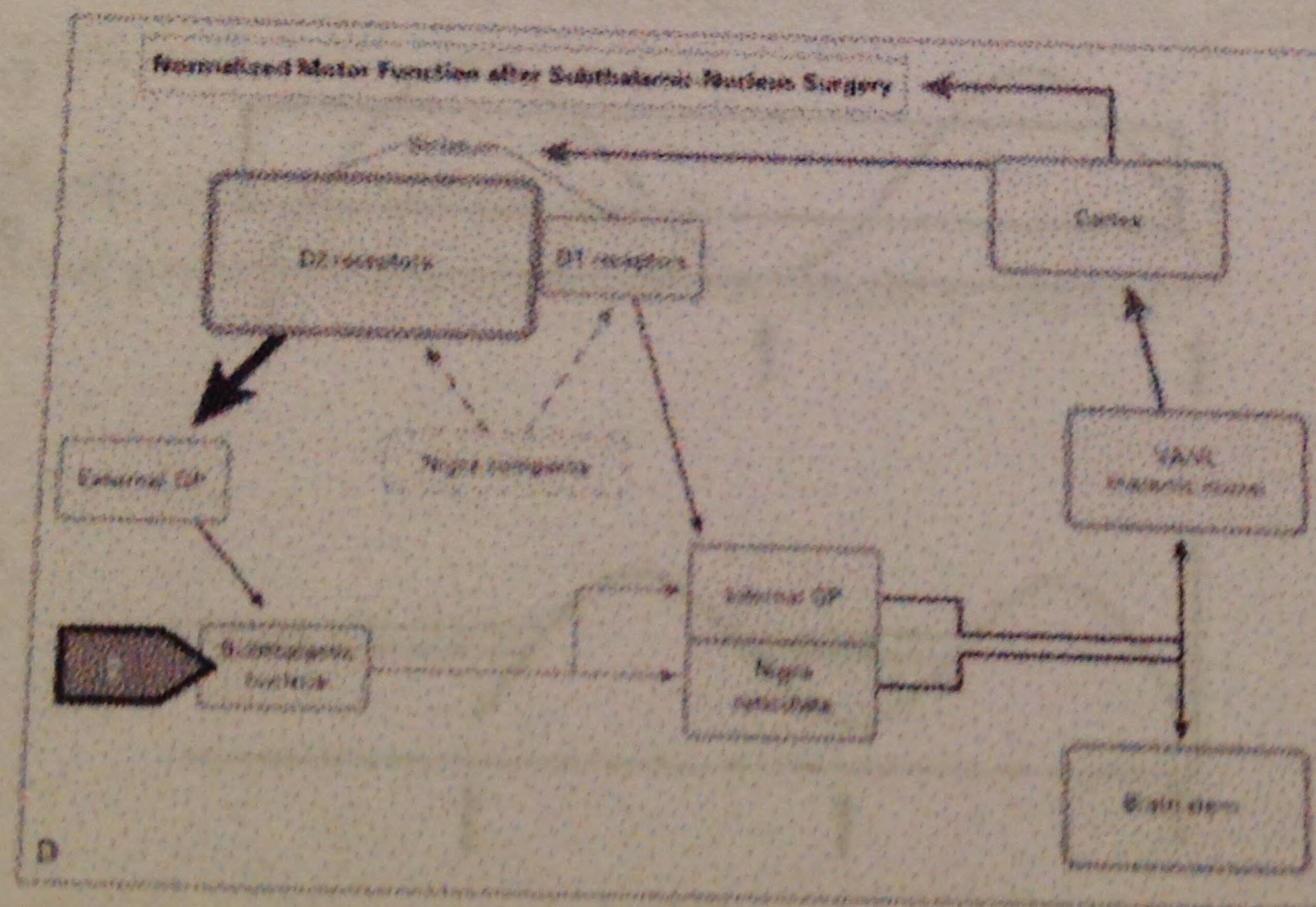
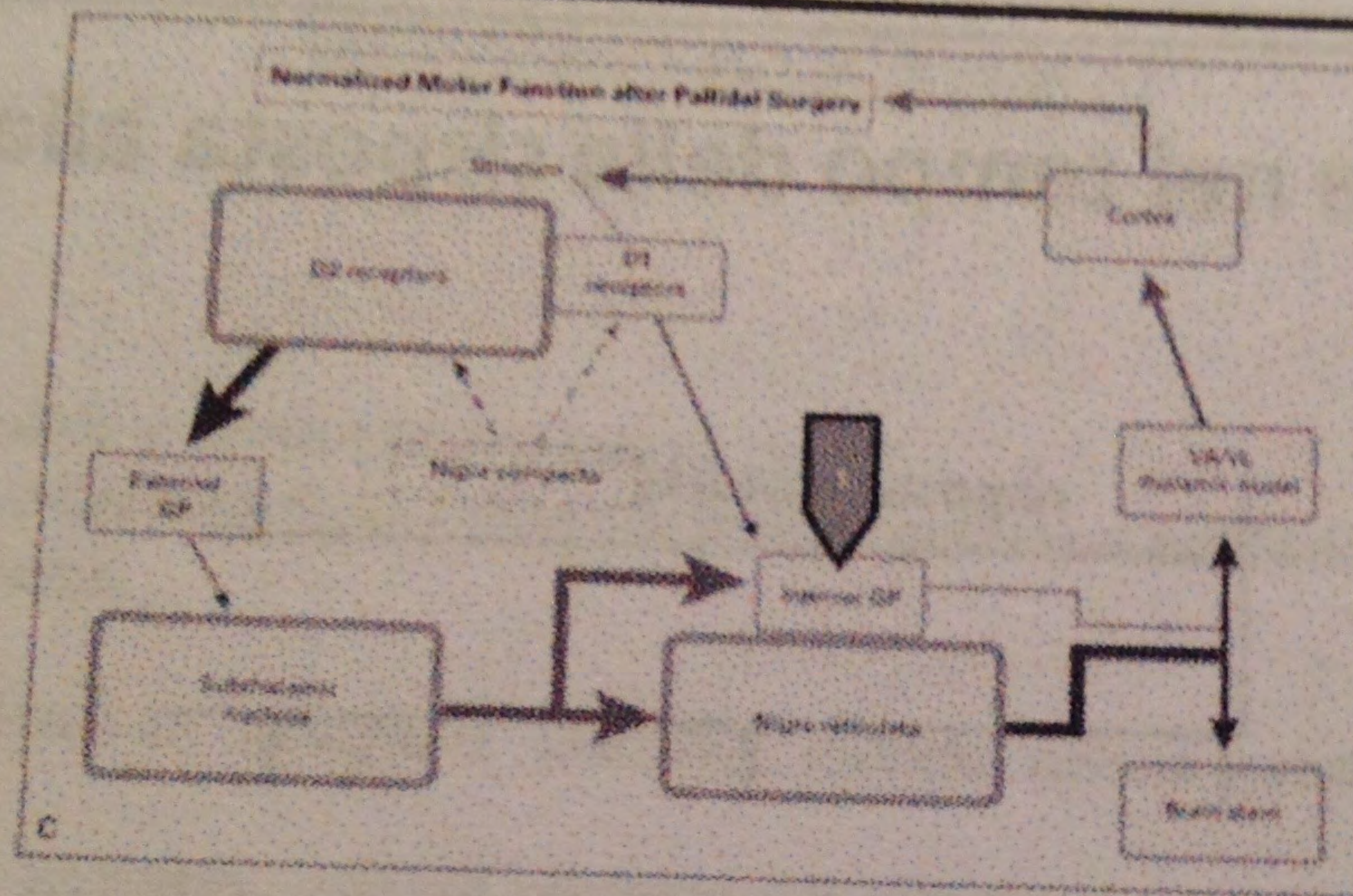



Table 1. **Characteristics of Candidates for Deep-Brain Stimulation.**

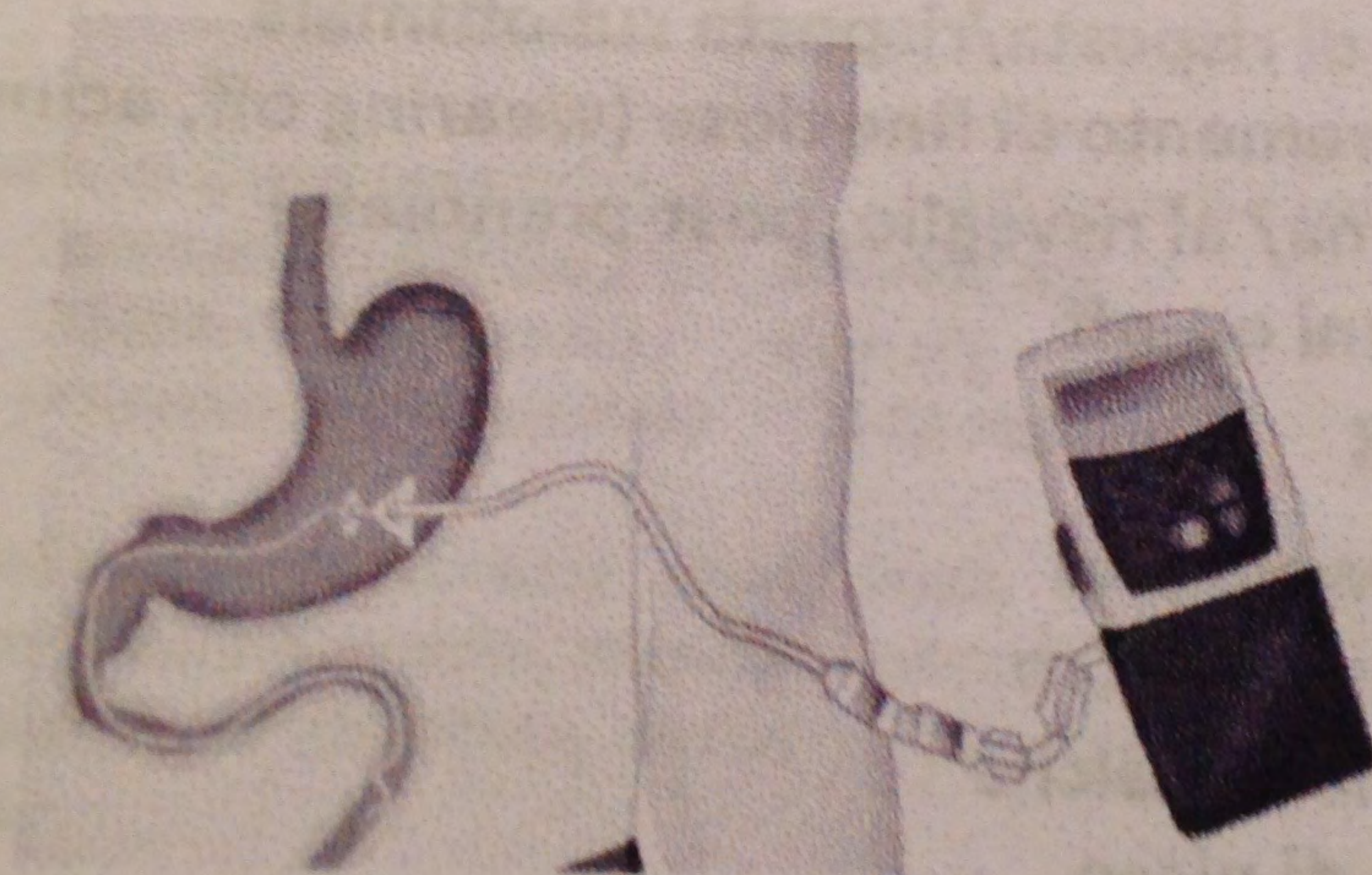
Good candidates
- Adequate response to dopaminergic therapy
- Presence of on–off fluctuations
- Dyskinesia impairing quality of life
- Medication-resistant tremor
- Reasonable cognitive function

Borderline candidates*
- Severe dyskinesia with a poor on–off dopaminergic response
- On–off fluctuations with moderate cognitive function
- On–off fluctuations with a poor on–off dopaminergic response
- Medication-resistant tremor with moderate cognitive dysfunction
- Medication-resistant tremor with a poor on–off dopaminergic response

Poor candidates
- Severe dementia
- Severe autonomic dysfunction
- Poor dopaminergic response
- Atypical parkinsonism (e.g., corticobasal ganglionic degeneration, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, and dementia with Lewy bodies)
- Unstable psychiatric disease
- Absence of a dedicated caregiver

* For borderline candidates, the risks and benefits of deep-brain stimulation must be carefully weighed by a multidisciplinary team.

TERAPIE INFUSIONALI TRAMITE POMPE

DUODOPA

APOMORFINA

MOVIMENTI INVOLONTARI

COREA Movimenti aritmici, violenti, rapidi, a scatto (dd con mioclono: più rapido)

ATETOSI (non fissato) Movimenti continui, lenti, bizzarri, a carico delle dita della mano, faccia, lingua, e del piede.

BALLISMO Movimenti a scatto, violenti, scarsamente strutturati

DISTONIA Disordine ipercinetico che causa contrazioni muscolari sostenute, movimenti ripetitivi lenti o rapidi, e posture anomale del tronco, collo, faccia, braccia, gambe

DISCINESIA (generico)* movimenti conseguenti a patologie dei gangli della base che implicano elementi di distonia (movimenti eccessivi da picco di L-dopa, forme da neurolettici)

THE
MEDICAL AND SURGICAL REPORTER.

No. 789.] PHILADELPHIA, APRIL 13, 1872. [Vol. XXVI.—No. 15.

ORIGINAL DEPARTMENT.

Communications

ON CHOREA.

By George Huntington, M. D.,

Chorea is essentially a disease of the nervous system. The name "chorea" is given to the disease on account of the dancing propensities of those who are affected by it, and it is a very appropriate designation. The disease, as it is commonly seen, is by no means a dangerous or serious affection, however distressing it may be to the one suffering from it, or to his friends. Its most marked and char-

The upper extremities may be the first affected, or both simultaneously. All the voluntary muscles are liable to be affected, those of the face rarely being exempted.

If the patient attempt to protrude the tongue it is accomplished with a great deal of difficulty and uncertainty. The hands are kept rolling—first the palms upward, and then the backs. The shoulders are shrugged, and the feet and legs kept in perpetual motion; the toes are turned in, and then everted; one foot is thrown across the other, and then suddenly withdrawn, and, in short, every conceivable attitude and expression is assumed, and so varied and irregular are the motions gone through with, that a complete description of

George Huntington, 1872: Descrizione delle caratteristiche cliniche, pattern di trasmissione, prognosi

Definizione: malattia autosomica dominante ad alta penetranza caratterizzata da disordine del movimento progressivo associato a disturbi psichiatrici e declino cognitivo

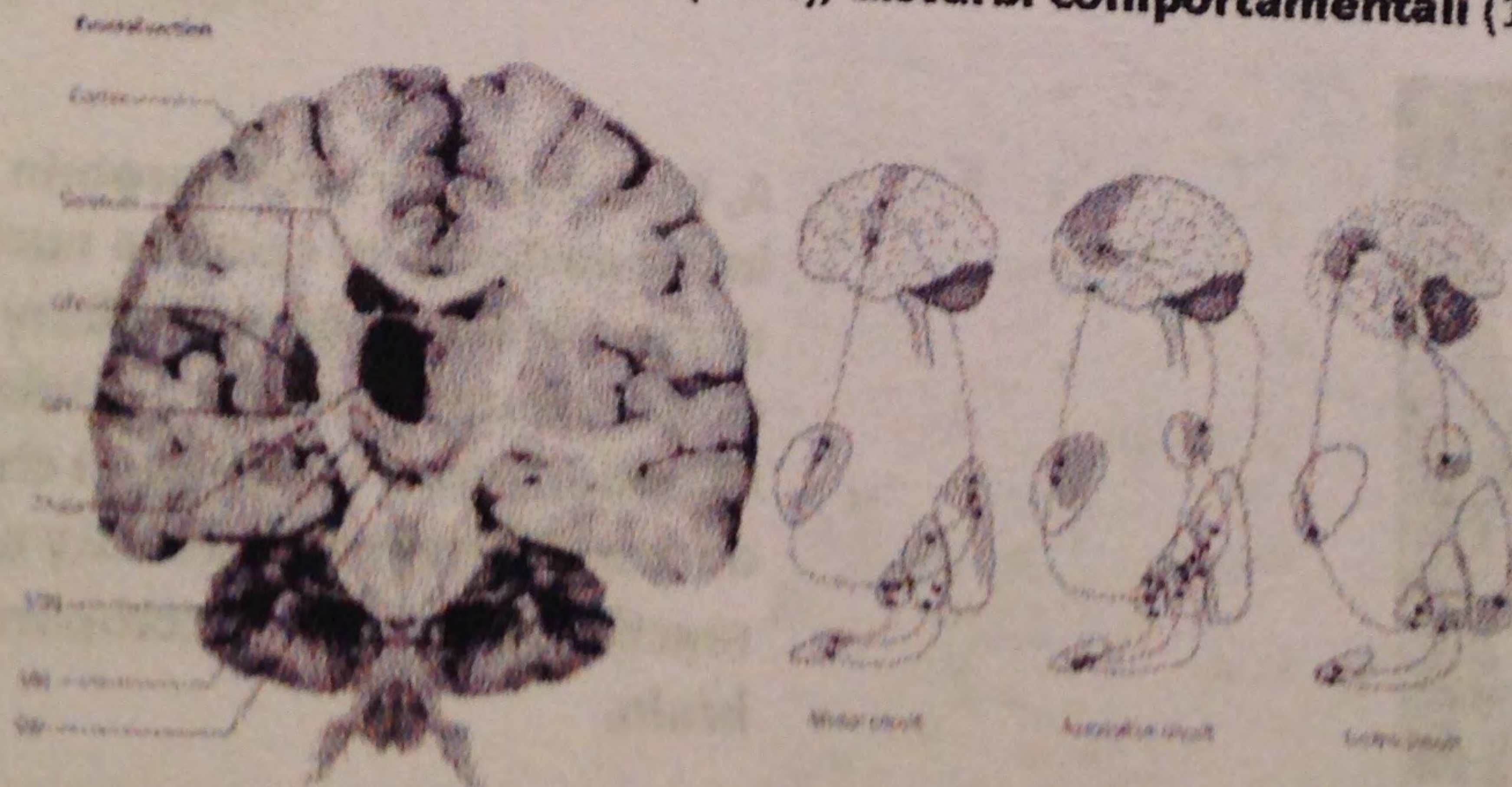
EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

Prevalenza stimata in 10 per 100.000

Colpisce tutte le razze, sebbene più comune in Scozia, Venezuela e meno frequente in Finlandia, Cina, Giappone, Sudafrica

Esordio graduale tra 30 e 55 anni (range 2-92); nel 5% esordio < 21 anni (fenotipo giovanile)

HD: malattia degenerativa progressiva che colpisce movimento, comportamento e funzione cognitiva

Presentazione clinica con **segni motori** (60%), **disturbi comportamentali** (15%), o **entrambi** (25%)

ETIOLOGIA

Espansione del trinucleotide CAG nell'esone 1 del gene HD, cromosoma 4

Instabilità del repeat più comune nella spermatogenesi rispetto all'oogenesi

Discendenti di soggetti maschi hanno CAG repeat più lunghi rispetto al padre, che comporta anticipazione dell'età d'esordio

Forma giovanile è associata a >60 repeat

Forma con esordio nella prima decade: > 80 repeat

Forme ad esordio tardivo associate a repeat tra 36 e 41

a

HD: ubiquitin

b

HD: huntingtin

Affected father

Unaffected mother

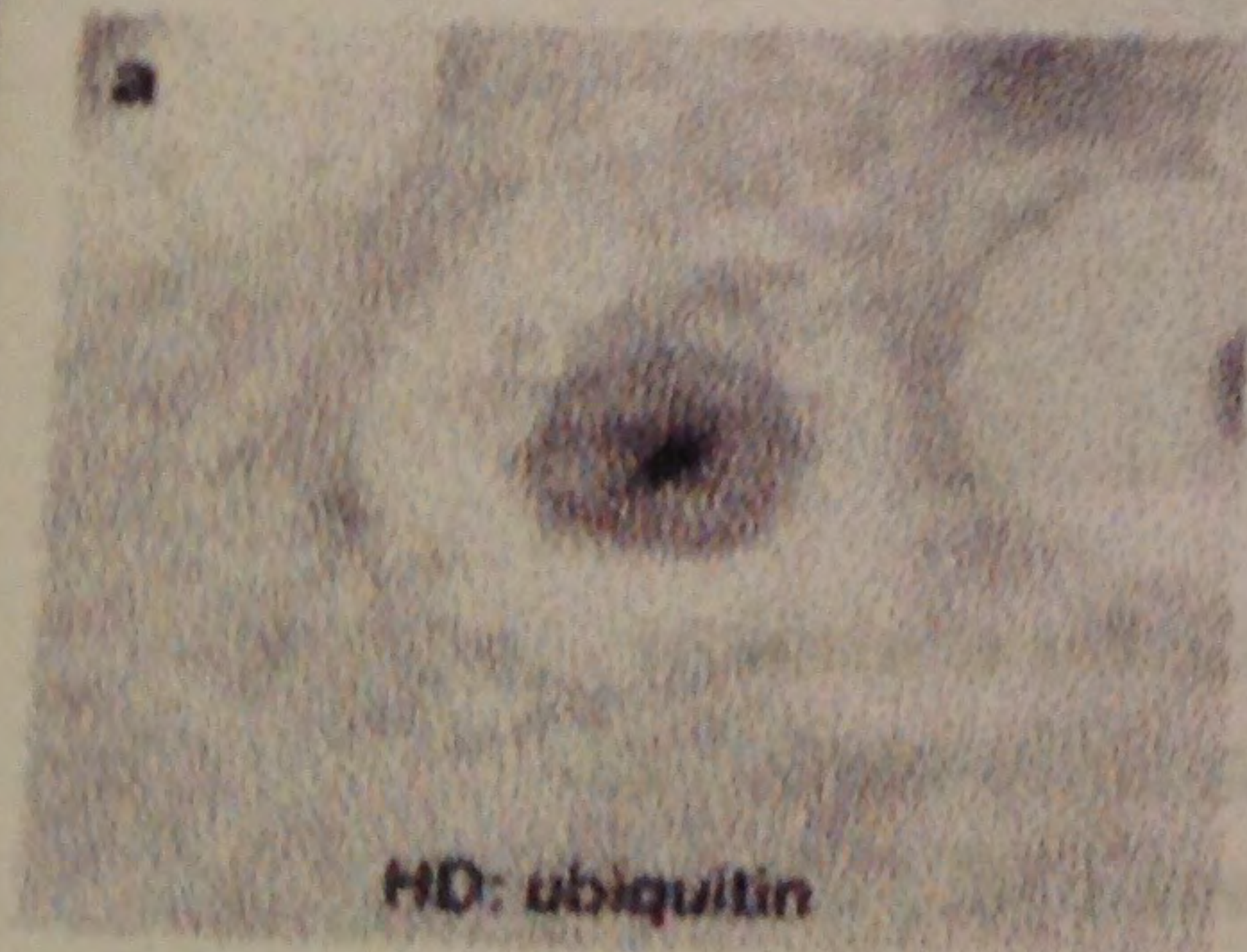
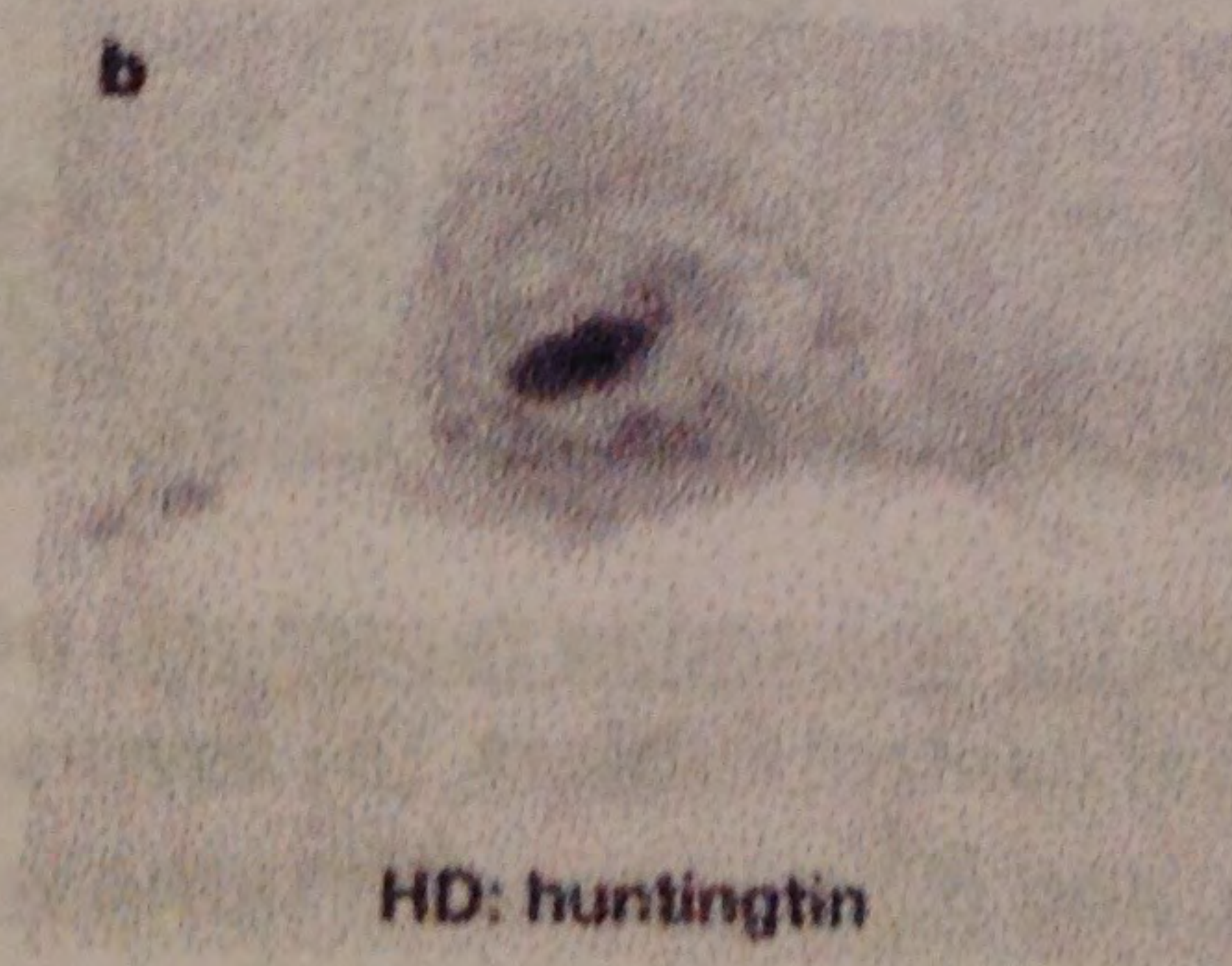
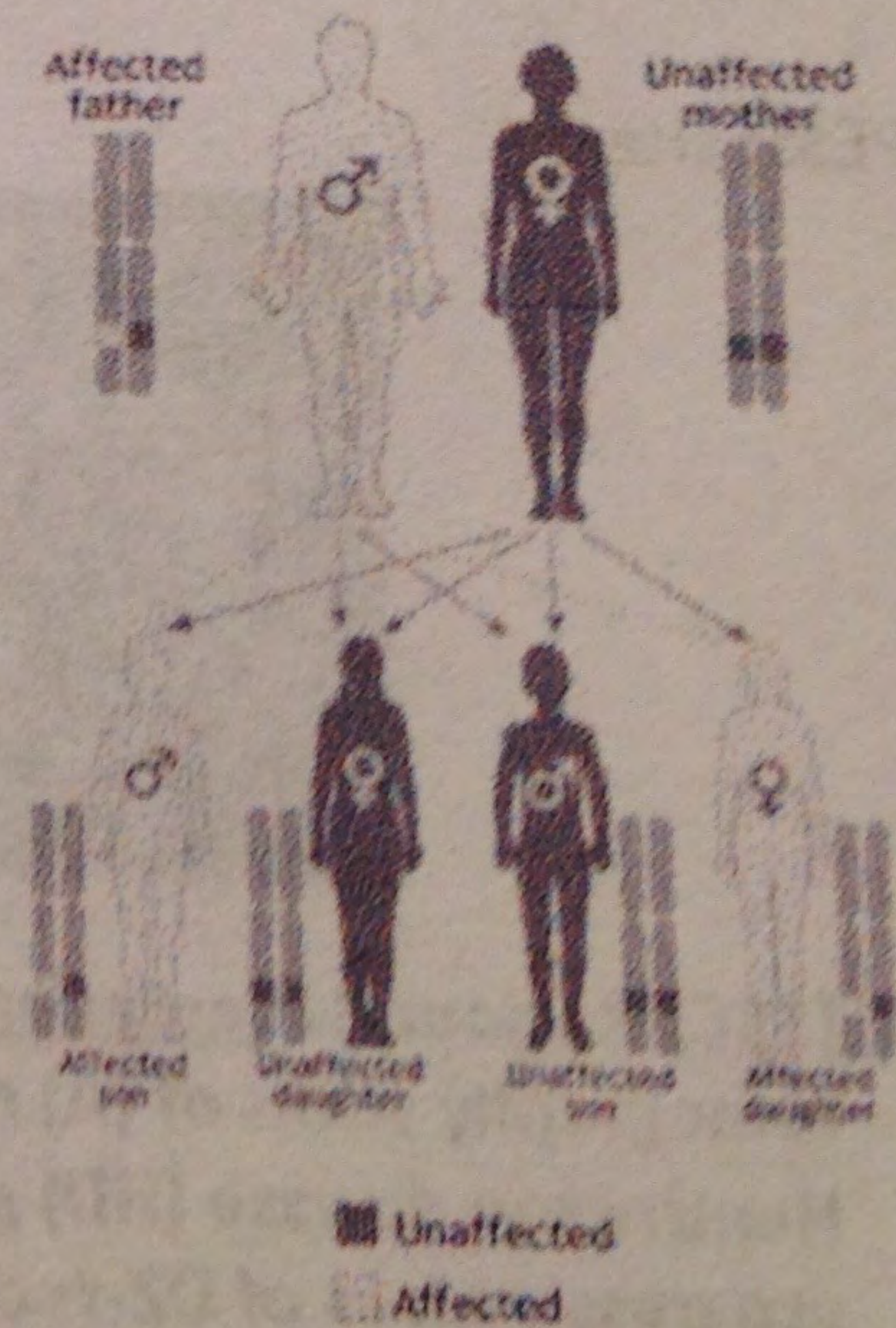
Affected son

Unaffected daughter

Unaffected son

Affected daughter

Unaffected

Affected

Segni precoci: alterazioni a generare saccadi oculari e riduzione della loro velocità

Disturbi motori: esordiscono con goffaggine, irrequietezza e camuffamento dei movimenti coreici mediante incorporazione in apparenti movimenti volizionali, quali toccarsi il viso o aggiustarsi gli occhiali (**PARACINESIE**)

I pazienti presentano inoltre **BRADICINESIA** e **IMPERSISTENZA MOTORIA** (difficoltà a sostenere movimenti, quali chiusura forzata degli occhi, protrusione della lingua)

All'evoluzione si assiste a progressione della bradicinesia e comparsa di movimenti distonici; la corea può essere meno prominente o peggiorare

MARCIA: caraterizzata da COREA, PARKINSONISMO, ATASSIA, perdita del tono antigravitario

Il paziente sembra una marionetta (barcolla, si piega, saltella) con tandem impedito

DISARTRIA e DISFAGIA progressive

Sopravvivenza media di 17 anni

Fenotipo giovanile: prevalgono parkinsonismo e distonia con mioclono e crisi epilettiche

DISTURBI COMPORTAMENTALI (98%): IRRITABILITA' con aggressività fisica o verbale, bassa soglia per rabbia con reazione a provocazioni minime, DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO, APATIA

ANSIA, DEPRESSIONE (30% disturbo depressivo maggiore), MANIA, IPOMANIA, rischio suicidario 6 volte > della popolazione generale

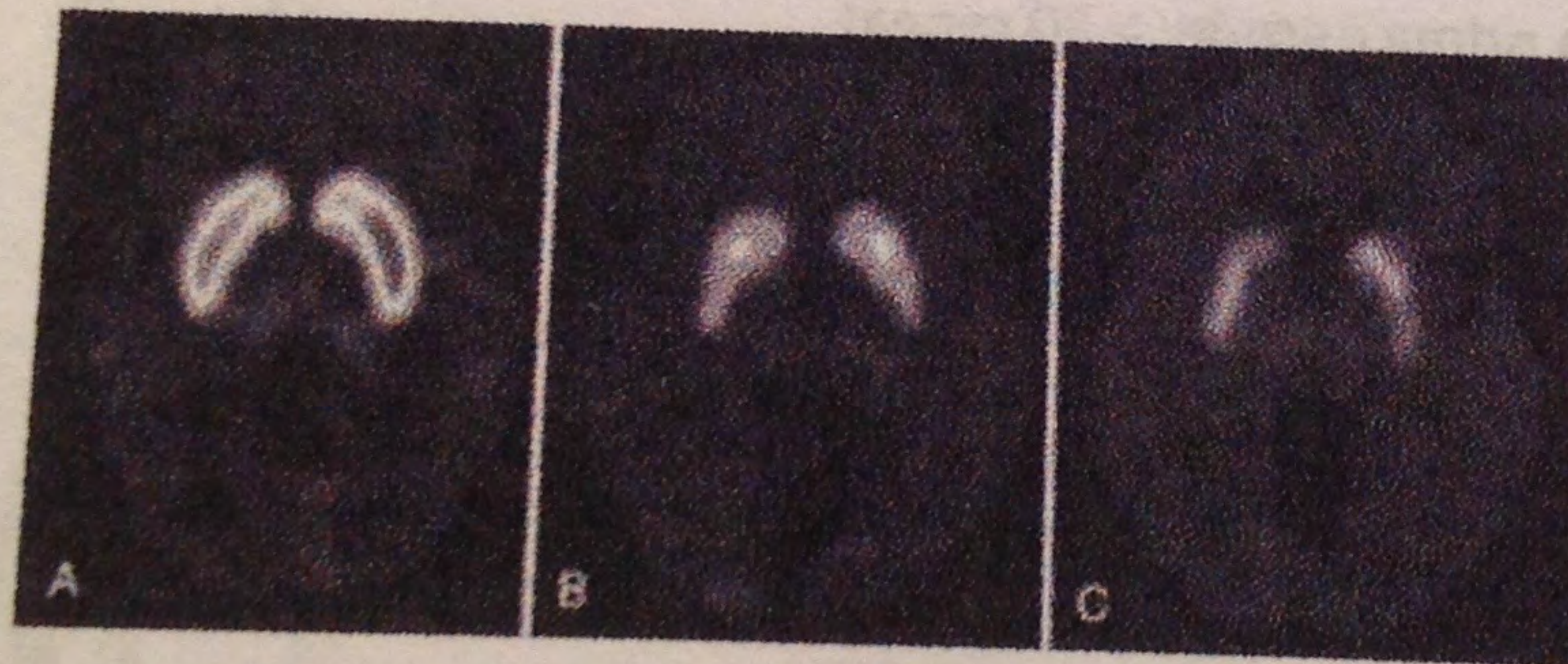
PSICOSI: rara

I disturbi comportamentali (spesso episodici) e psichiatrici (interessamento delle aree non-motorie della striato) possono precedere i segni motori di vari anni

DISTURBI COGNITIVI: alterata ATTENZIONE, CONCENTRAZIONE, MOTIVAZIONE, GIUDIZIO, PROBLEM-SOLVING (SINDROME DISESECUTIVA): pazienti incapaci di guidare, lavorare, gestire l'economia familiare

DIAGNOSI di HD: facile in presenza di storia clinica tipica, e storia familiare positiva (possibilità di nuova mutazione), confermata dai test genetici (espansione di oltre 37 repeat CAG nel gene Huntingtina)

NEUROIMAGING: atrofia striatale

PESS: alterati

[11C]-Raclopride (antagonist on D2 dopamine receptors) positron emission tomography scans of (A) normal control subject, (B) asymptomatic carrier of Huntington disease (HD) gene, and (C) person with symptomatic HD, showing progressive loss of D2-receptor-bearing striatal neurons

PATOLOGIA

Perdita neur
riduzione de

Interessame
cerebellari p

Nello striat
indiretto) e

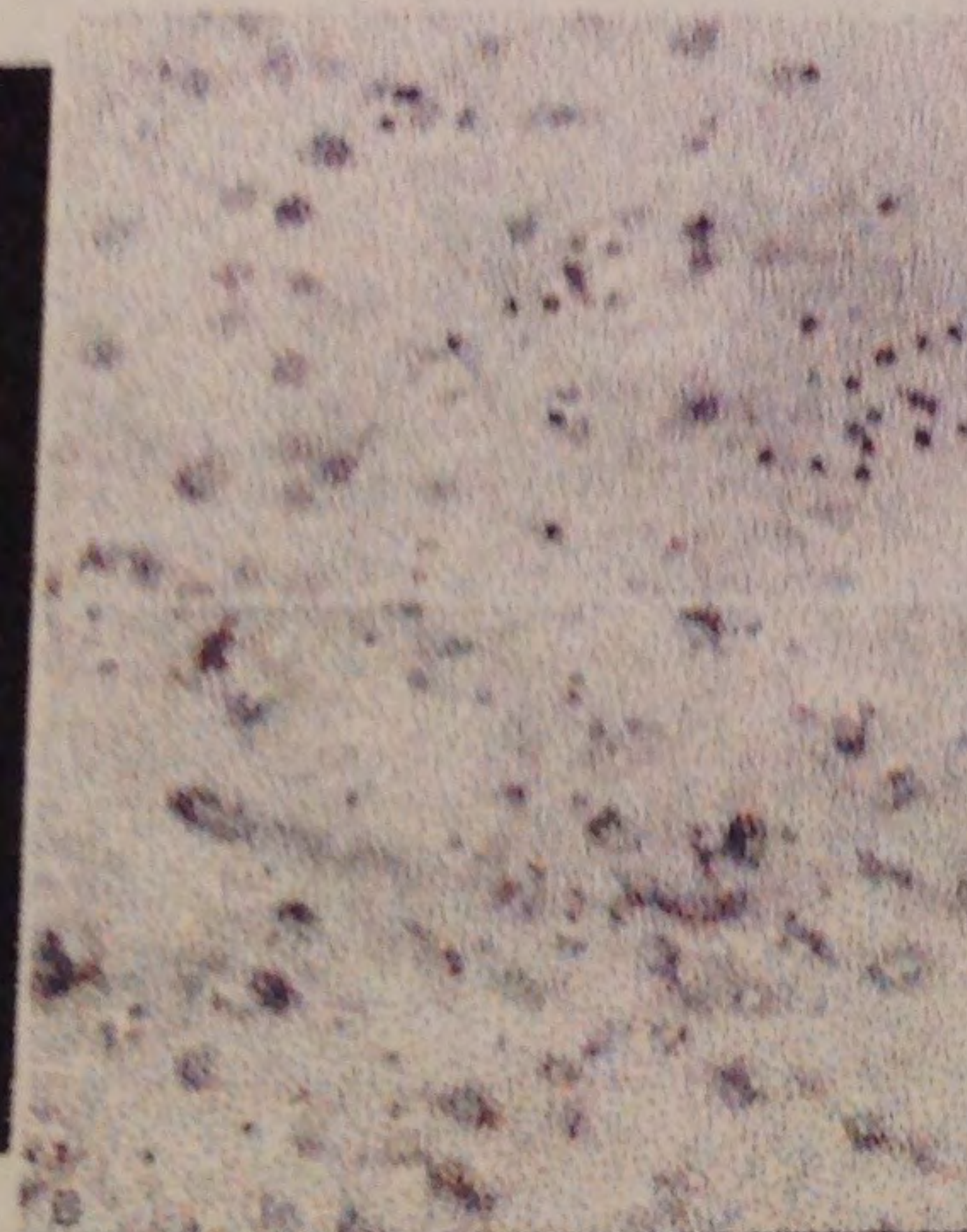
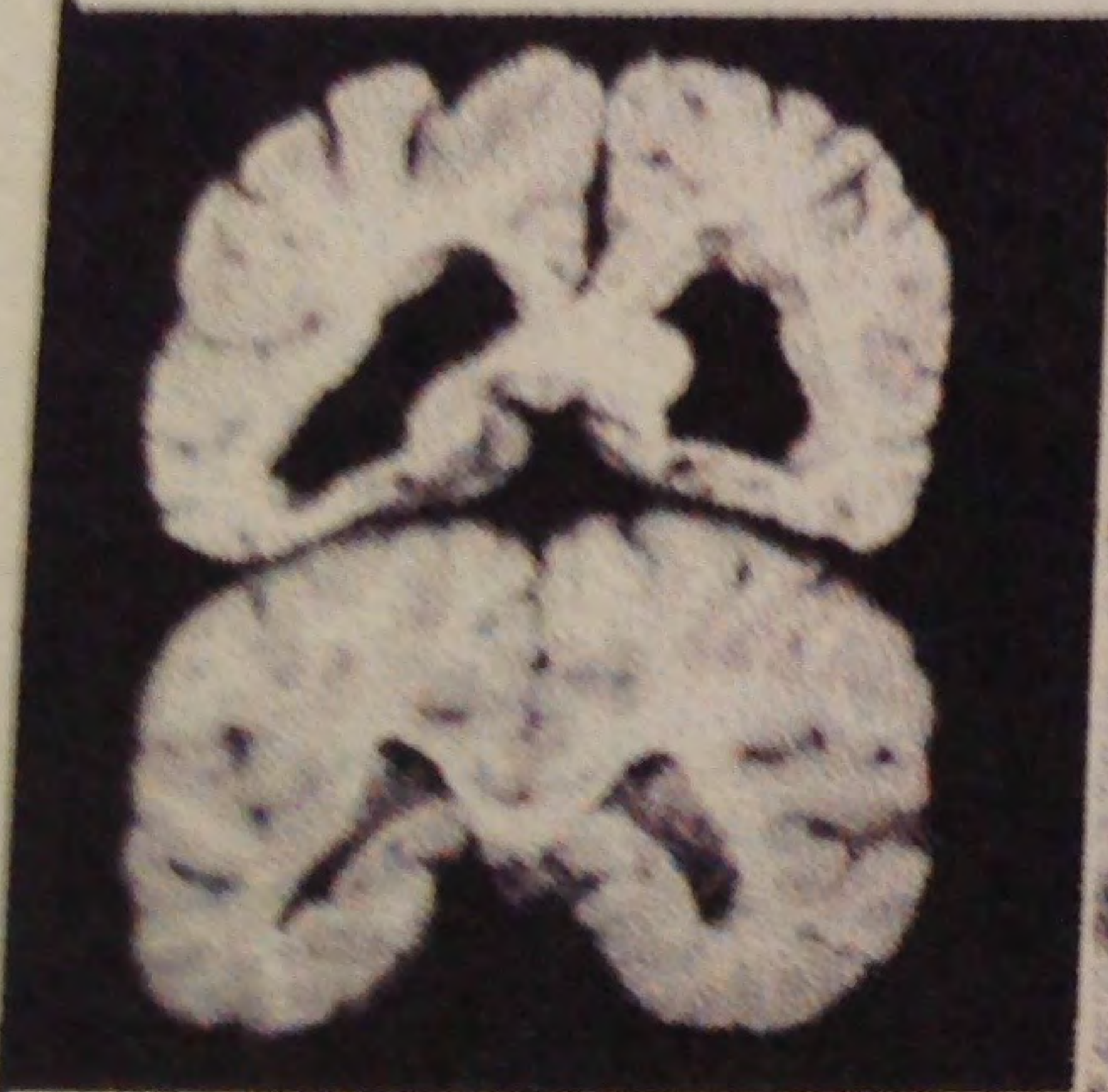
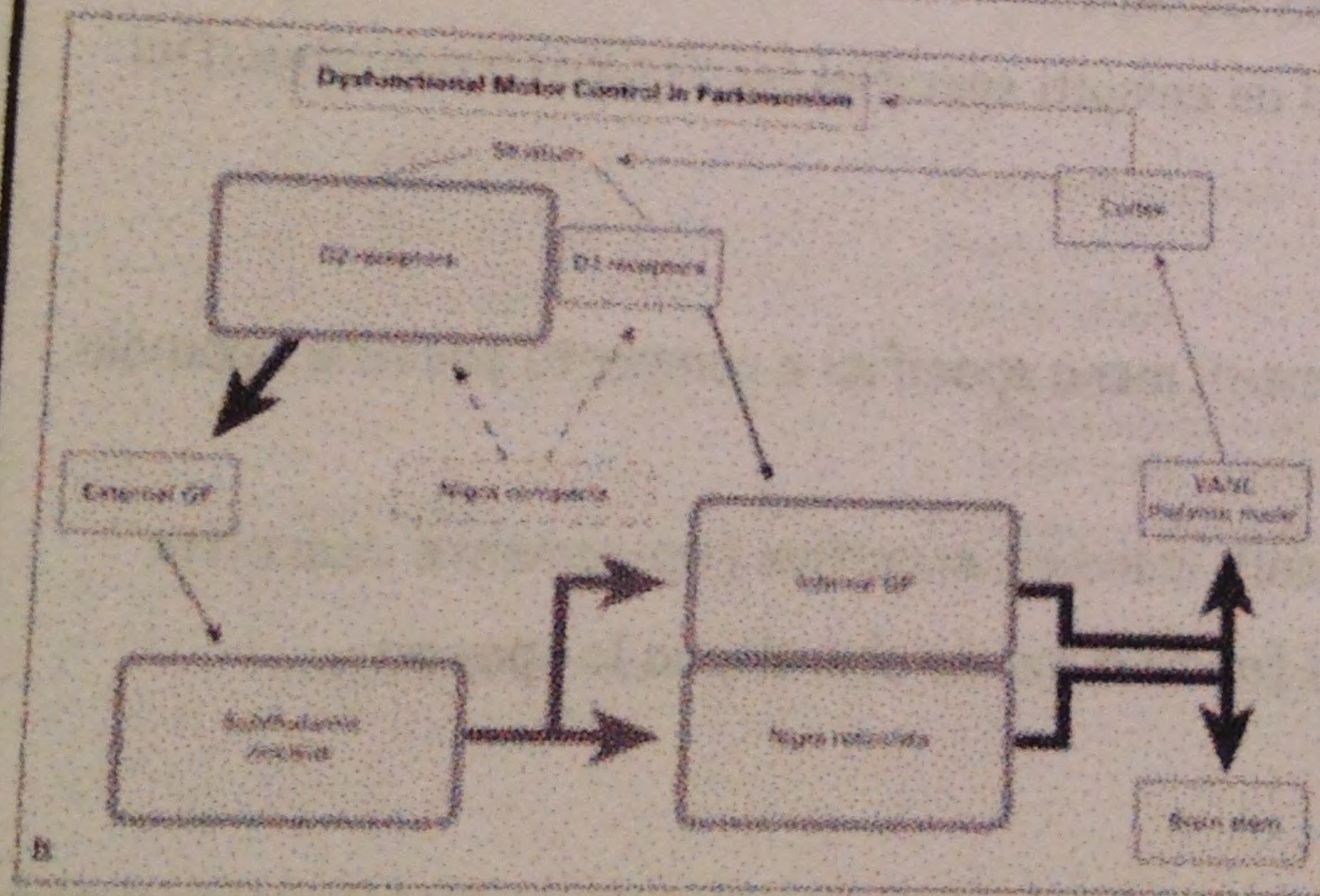
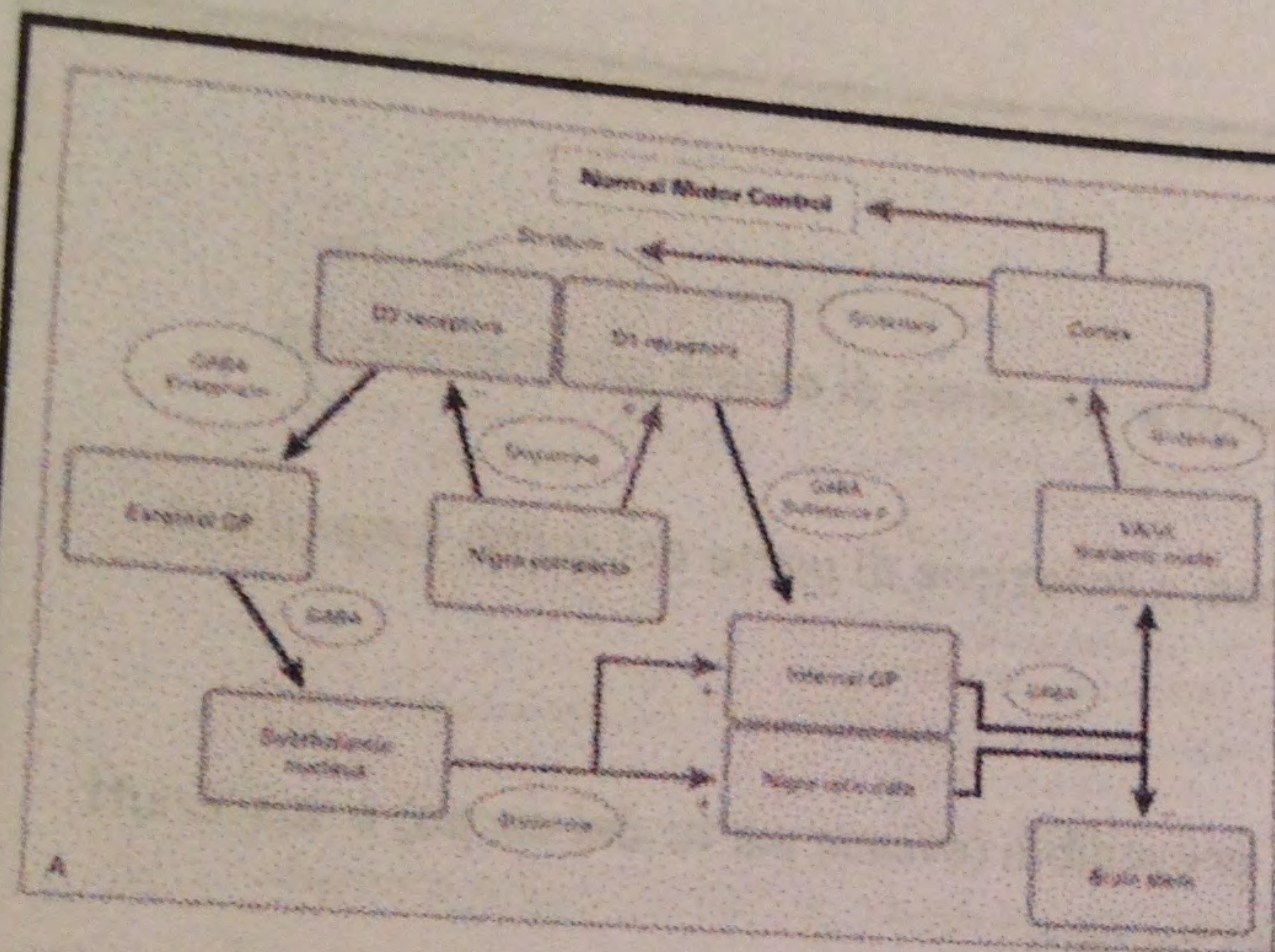
Nella form

PATOLOGIA

Perdita neuronale e gliosi nel nucleo caudato e nel putamen in un contesto di atrofia diffusa con riduzione del 20% del peso dell'encefalo

Interessamento dei neuroni corticali del VI strato, talamo, SNr, oliva superiore, ipotalamo, nuclei cerebellari profondi

Nello striato interessamento precoce selettivo dei neuroni medi spinosi GABAergici (circuito indiretto) e successivo interessamento di tutti i neuroni spinosi, inclusi quelli del circuito diretto

Nella forma giovanile coinvolgimento precoce dei due circuiti

A, Glial fibrillary acidic protein immunostaing of caudate nucleus of normal brain. B, Glial fibrillary acidic protein immunostain of caudate nucleus of patient with Huntington chorea. Note decreased neuronal density and marked reactive astrocytosis compared to normal *brain*.

SNc: facilita l'attività D1 e inibisce l'attività D2

Gpi/SNr: inibisce i circuiti talamocorticali

DIRETTO (mantiene l'attività motoria in corso)

Stimoli eccitatori dalla corteccia al Putamen

Putament proiezioni inibitorie al Gpi e SNr

Gpi/SNr proiezioni inibitorie al talamo

Effetto finale: **disinibizione del talamo**

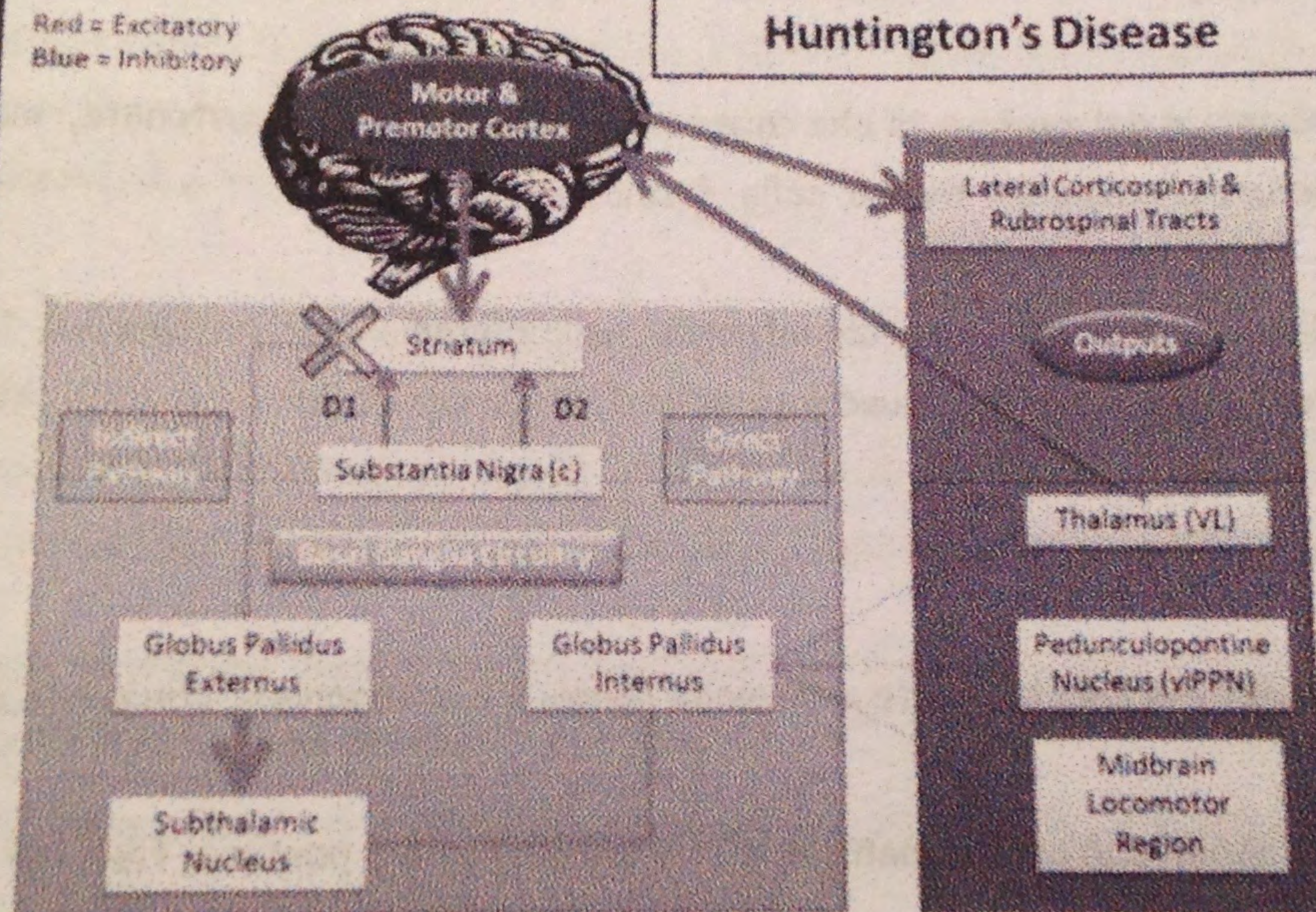
INDIRETTO (reprime i movimenti)

Stimoli eccitatori dalla corteccia al Putamen

Putamen proiezioni inibitorie al GPe

GPe proiezioni inibitorie al STN (eccita GPi)

Effetto finale: **inibizione corticale**

ttività D2
cali
corso)
men
Nr
en

TRATTAMENTO

Amantadina (antagonista del glutammato): corea

Tetrabenazina:corea

Dopaminoagonisti

SSRI

Quietapina : irritabilità

Distonia (Oppenheim, 1911): disordine caratterizzato da variabilità del tono muscolare, anomalie posturali e spasmi muscolari ricorrenti (distonia musculorum deformans e distonia primaria di torsione)

Disordine ipercinetico del movimento che causa contrazioni muscolari sostenute, movimenti ripetitivi, e posture anomale del tronco, collo, faccia, braccia, gambe

Esempi di misdiagnosi: paralisi cerebrale infantile nella distonia dopa-responsiva, "occhio secco" nel blefarospasmo, strappo muscolare nella distonia cervicale

Caratteristiche cliniche

Contrazione involontaria concomitante di muscoli agonisti e antagonisti, con contrazioni di muscoli adiacenti

Movimenti lenti o rapidi con cambiamenti in differenti attività o posture, fissi nei casi avanzati

Tremore a volte presente

Distonia d'azione: posture anomale durante l'attività volontaria

Diagnosi di distonia

Clinica: posture anomale (con o senza tremore) e presenza di alcune caratteristiche

Posture distoniche con flessione, estensione, o rotazione di parte del corpo lungo il suo asse longitudinale

Movementi distonici: irregolari, ripetitivi, prevedibili (stessa parte del corpo) e sostenuti al loro picco; a volte movimenti regolari, tipo tremori
I movimenti sono a volte ritmici e aggravati da compiti specifici (scrittura) o non-specifici (distonia d'azione)

Nel tempo la distonia si presenta con movimenti meno specifici e comporta posture anomale sostenute, presenti a riposo
"Gestes antagonistes" (gesti fisici o posizioni): manovre sensitive (tipicamente descritte nella distonia cervicale) con sfioramento di faccia o mento che allevia lo spasmo

"Overflow" e "mirroring" rappresentano caratteristiche cliniche diagnostiche

"Overflow" descrive lo spread della contrazione muscolare involontaria dalla sede primaria ad una parte contigua e non primariamente colpita del corpo

"Mirror dystonia" è quella che si presenta sul lato del corpo colpito quando un'azione specifica viene compiuta dalla parte opposta (crampo dello scrivano osservato nell'arto affetto con tentativo di scrittura della mano non colpita)

Sebbene la diagnosi di distonia sia clinica, la mappatura EMG può essere utile nello svelare la coattivazione di muscoli agonisti e antagonisti, la presenza delle componenti fasiche e toniche dei movimenti, e l'effetto dei gesti

"EMG mapping" è utile per differenziare il tremore distonico da altri tipi di tremore

Classificazione

Secondo la distribuzione topografica, età d'esordio, etiologia, genetica

Forme infantili o del giovane adulto: da distonia di un arto → forma generalizzata

Forme dopo i 25 anni: muscoli craniocervicali non progressive

Classificazione eziologica: distonia primaria, secondaria, distonia-plus, parossistica

Classificazione genetica: loci dei geni coinvolti
DYT1→DYT13 includono forme autosomiche dominanti, recessive, X-linked

Table 1. Topographic Classification of Dystonia.*

Type of Dystonia	Region or Part Affected
Focal	Single region
Segmental	Two or more adjacent regions
Multifocal	Two or more nonadjacent regions
Generalized	Leg or legs, trunk, and one other region
Hemidystonia	Ipsilateral arm and leg

* Adapted from Bressman.[4]

Table 1. Primary Adult-Onset Focal Dystonias.

Type of Dystonia	Main Clinical Features	Common Misdiagnoses
Cervical dystonia (spasmodic torticollis)	Abnormal head posture Head tremor Neck pain	Muscle strain Cervical disk disease Osteoarthritis
Blepharospasm	Increased blink rate Forced eye closure Difficulty opening eyes	Myasthenia gravis Dry eyes
Oromandibular dystonia	Jaw clenching (bruxism) Jaw in open position Lateral jaw shift	Temporomandibular joint syndrome Myasthenia gravis Dental malocclusion Edentulous movements
Orofacial dystonia	Action dystonias involving lips, tongue, or pharynx	Tic disorders
Spasmodic dysphonia		Chronic laryngitis, vocal-cord polyps, voice tremor, psychogenic causes
Adductor type	Voice breaks and strain	
Abductor type	Breathy voice	
Mixed type	Features of both	
Limb dystonia	Action dystonias affecting writing, playing musical instruments, handling tools, walking	Nerve entrapment Overuse syndromes Muscle cramps
Axial dystonia	Movements of shoulders, back, or abdomen	Myoclonus Motor tics Psychogenic causes

Caratteristiche cliniche della PTD (distonia primaria da torsione)

Disordine progressivo comprendente il 75% di tutti i casi
Ampio spettro clinico da forme generalizzate infantili a forme focali dell'adulto
EO PTD è un disordine progressivo che spesso comincia in un arto con conseguente interessamento di altri arti e del tronco

PTD focale è 10 volte più frequente delle forme generalizzate (forme dell'adulto con interessamento degli arti o mm craniocervicali)
Forme craniocervicali più frequenti nelle femmine, forme appendicolari nei maschi
Molti casi autosomici dominanti da delezione GAG nel gene della torsin A (DYT1 locus)

80 % di distonie precoci degli arti negli Ashkenazi, 16-53 % negli altri, penetranza 30%
Spesso diagnosticato come disturbo psicogeno
65% dei casi progredisce verso forme generalizzate o multifocali, 10% segmentario, 25% rimane focale .

Distonie focali primarie

Si presentano quasi sempre nell'adulto, prevalentemente femmine (eccetto il crampo dello scrivano)

Interessano collo, faccia, arto superiore

Progressivo per 1-2 anni quindi stabile con occasionale interessamento di muscoli adiacenti (diventano forme segmentarie)

Storia familiare frequente con basi genetiche sconosciute

In un piccolo numero di forme AD sono stati mappati i loci genetici (DYT6, DYT7 e DYT13)

In alcuni pazienti con forme focali dell'adulto mutazioni nel gene torsin A (DYT1 locus)

Distonia cervicale

Distonia cervicale (torcicollo spasmodico): forma più frequente di distonia focale

Inizio tra 30-50 anni con collo rigido e limitazione dei movimenti del capo; tono muscolare aumentato nei mm coinvolti

Interessamento variabile di SCM, trapezio e mm cervicali posteriori con posizione anomala della testa, collo e spalle, limitazione dei movimenti orizzontali (torcicollo) e tremore del capo

Spesso confusa con patologie muscolo-scheletriche

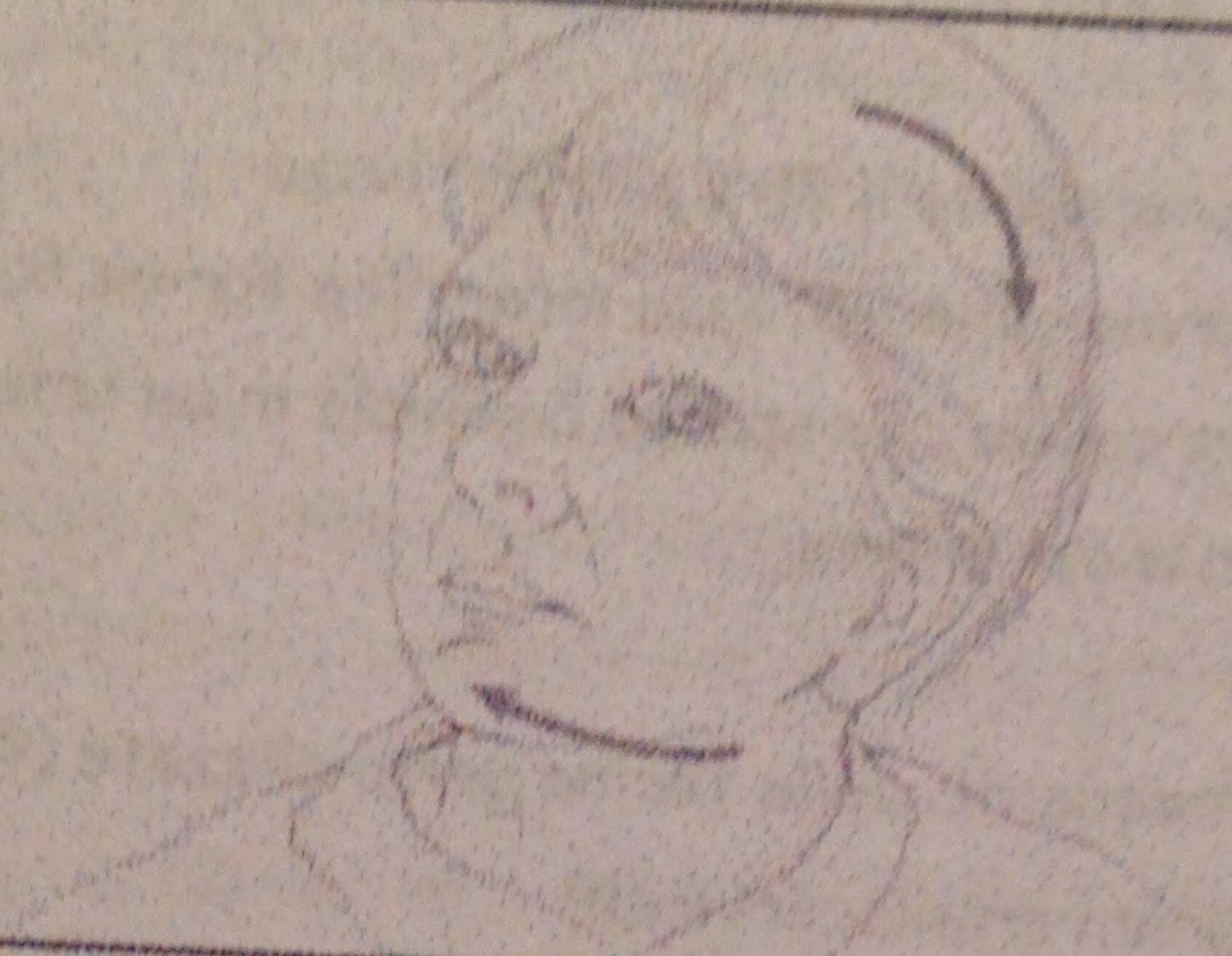
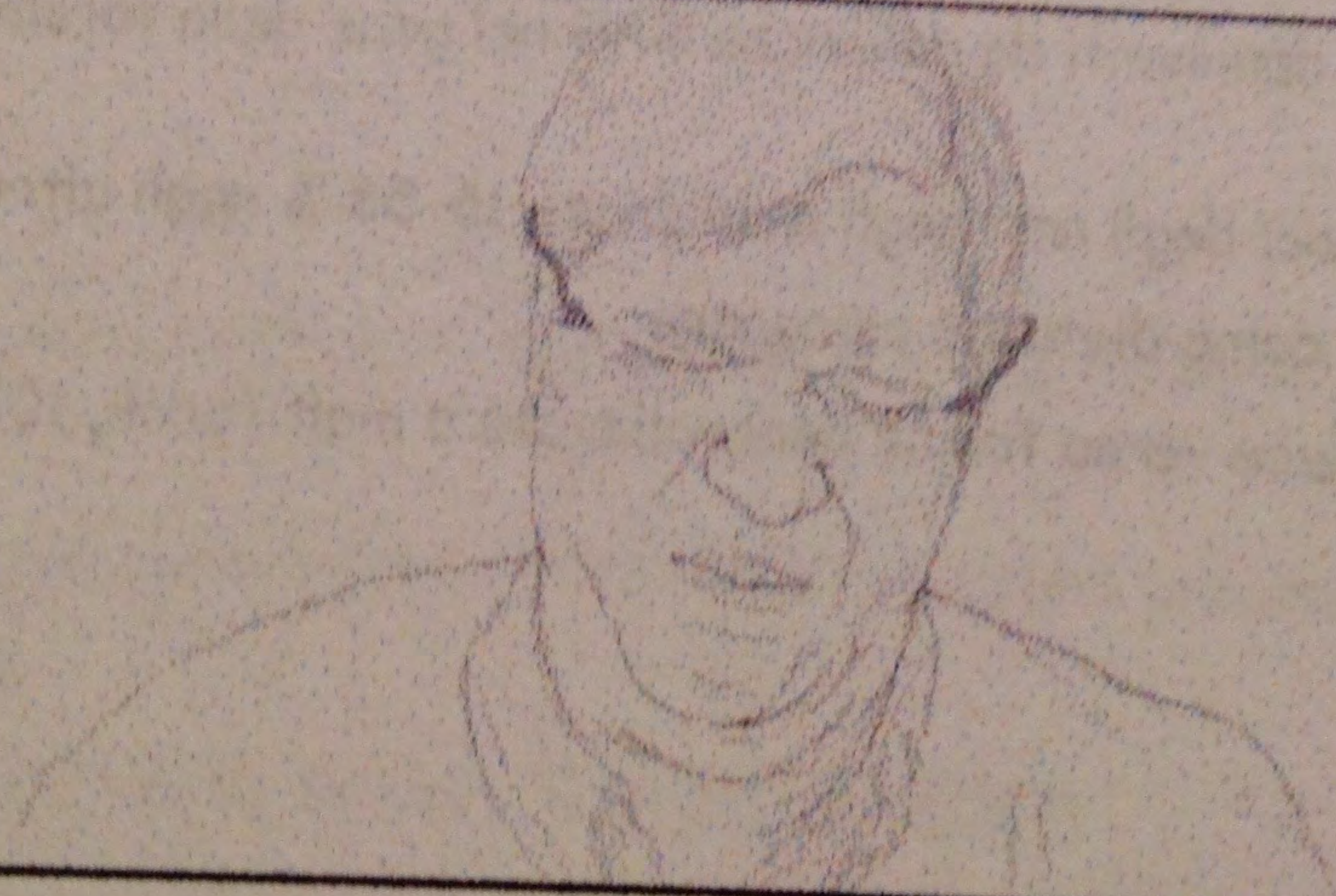
Progressione nei primi 5 anni e stabilizzazione; nel 20% remissione e ricaduta

Nell'evoluzione posture anomale del capo con tremore

Nel 75% dei casi dolore al collo e ai cingoli

Stimoli sensitivi riducono la gravità dei sintomi

DD: tremore essenziale del capo, distonia tardiva con retrocollo, anterocollo da miopatia cervicale o MSA, torcicollo secondario da traumi, dislocazione atlanto-assiale, discopatia

A Cervical Dystonia

B Blepharospasm

Distonia craniale: palpebre, mandibola, corde vocali, faccia, lingua, platisma, faringe

Blefarospasmo: forma più frequente con aumentata frequenza di ammiccamento, chiusura forzata, o difficoltà ad aprire gli occhi (contazioni distoniche dell' orbicolare oculi)

Inizio insidioso nella VI decade con irritazione o secchezza oculare, e successivo aumento dell'ammiccamento

Sintomi accentuati da luce intensa, lettura, guida

Negli anni peggioramento con chiusura sostenuta e cecità funzionale

Spasmi a volte accompagnati da interessamento dei mm periorali

In rari casi remissione prolungata

Spesso confuso con tic o miastenia

Forme secondarie nelle discinesie tardive, Parkinson, lesioni del tronco

Distonia oromandibolare: apertura, chiusura o deviazione della mandibola

Spesso interessamento addizionale dei muscoli della bocca, lingua, o della faringe

La distonia OM peggiora con la masticazione o nel parlare con disfagia e disartria

Nei casi gravi dolore, disartria, disturbi della masticazione, disfagia, traumi dentari e patologia dell'ATM

DD: patologie ATM, bruxismo, discinesie tardive

Disfonia spasmodica (distonia laringea) : distonia d'azione con adduzione (90%) o abduzione delle corde vocali scatenate dalla parola

ADD: ipercontrazione dei muscoli tiroaritenoidei con voce spezzata e forzata
ABD: disfonia da ipercontrazione dei cricoaritenoidei posteriori con voce intermittente, specialmente con le consonanti

Tremore vocale può presentarsi con entrambi

DD: tremore essenziale della voce, distonie facciali, patologie delle corde vocali

Distonia degli arti

Forma meno frequente di distonia focale che nell'adulto interessa di più l'arto superiore

Causa posture di torsione, flessione, estensione di braccio, gamba o dita

Crampo dello scrivano

Rispondono poco al riposo

Distonia del piede: segno di presentazione del Parkinson

In casi rari associata con lesioni strutturali dei GB, CBD, PSP

C Oromandibular Dystonia (Jaw-Opening Type)

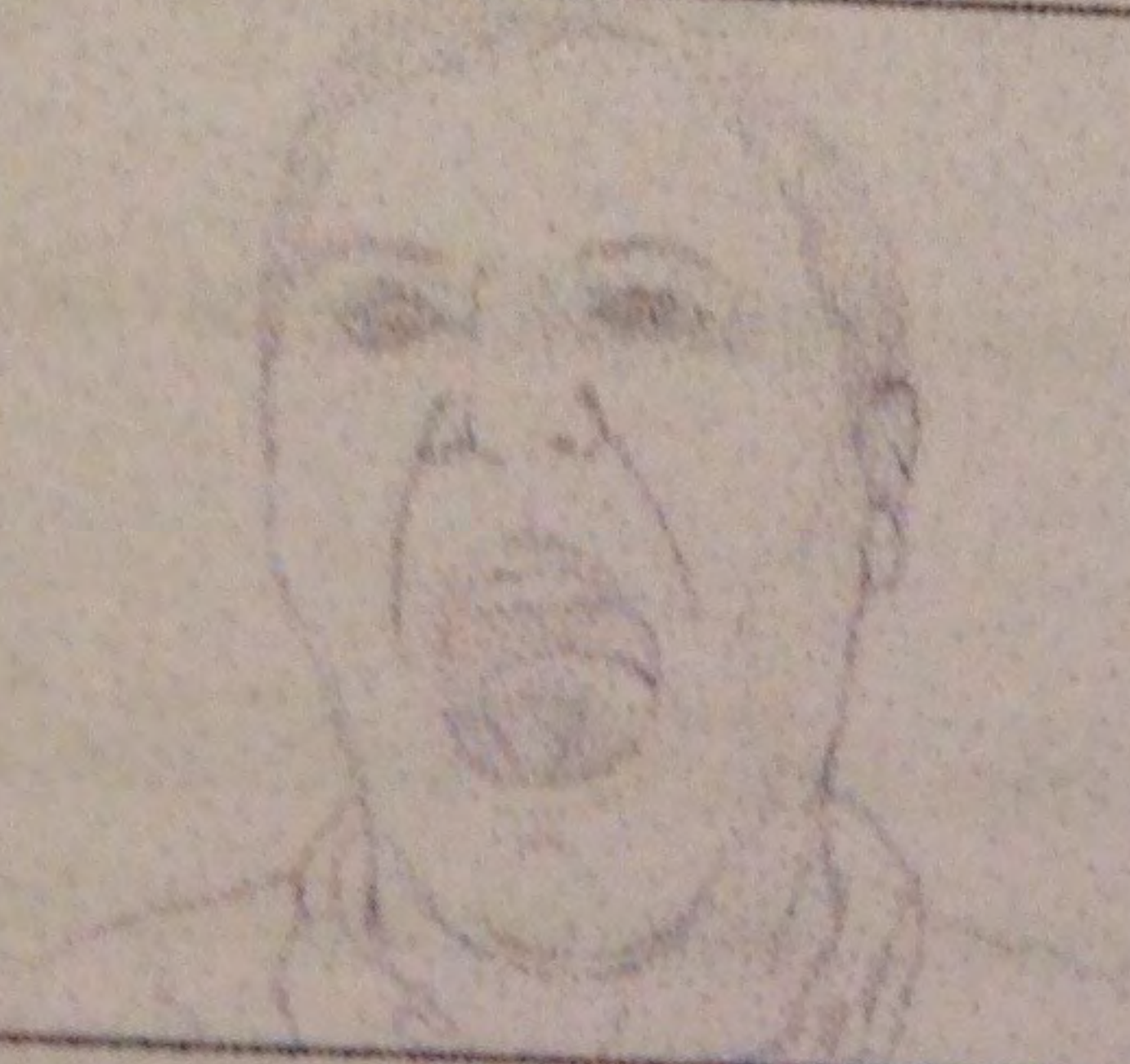
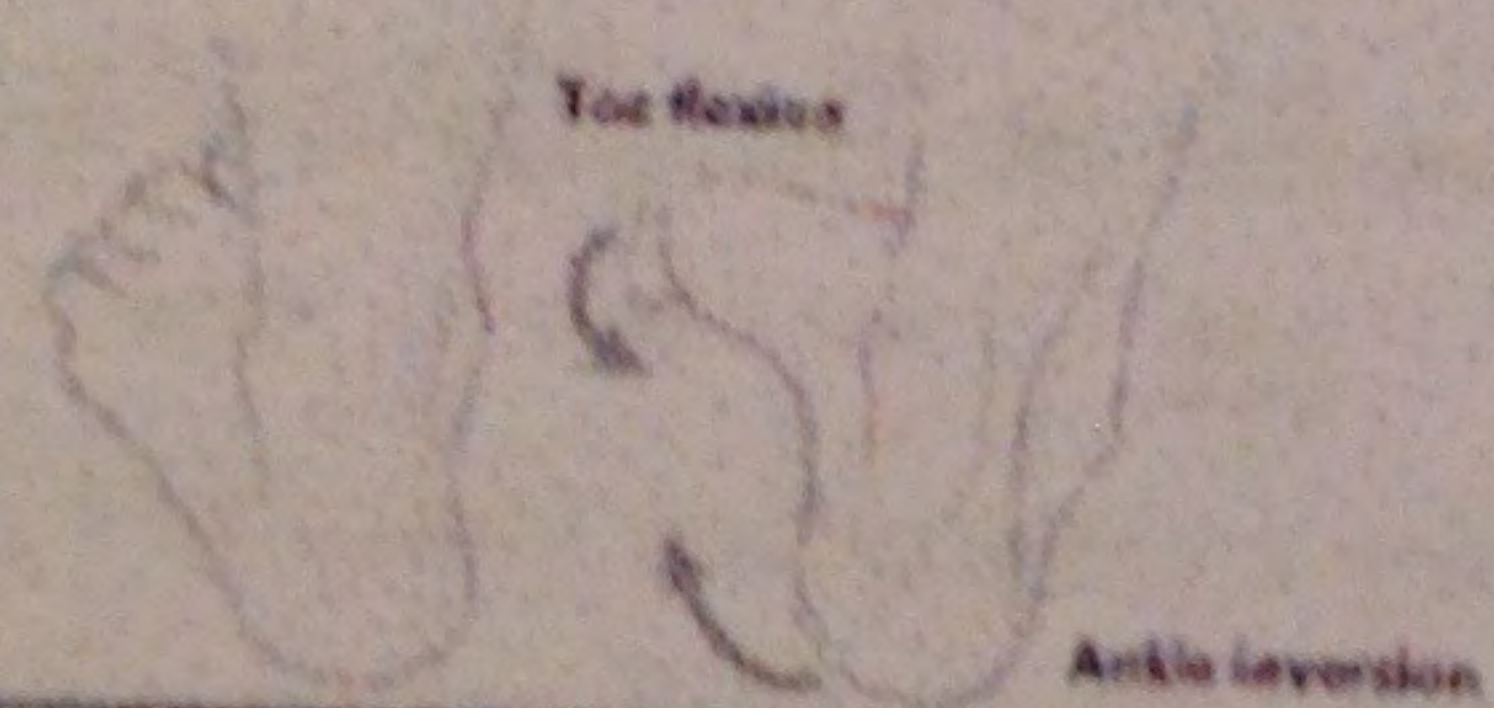
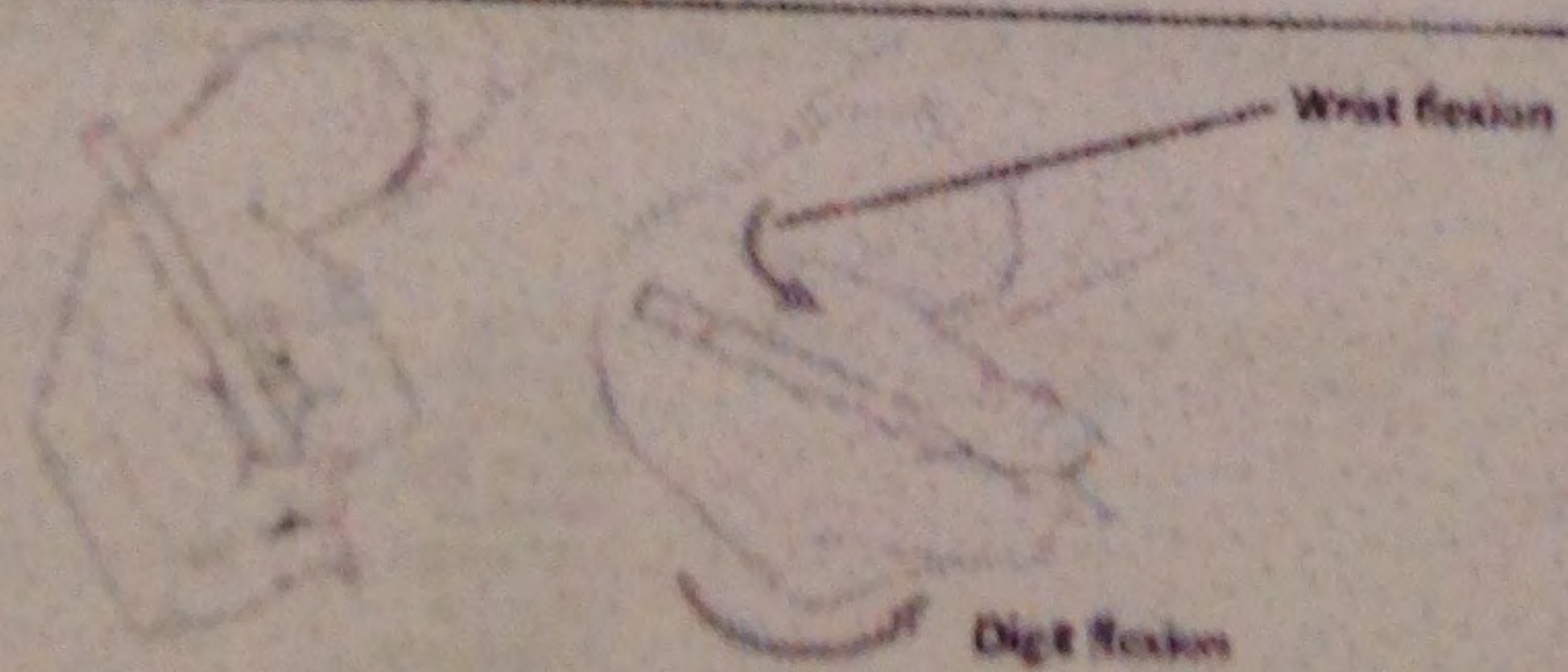
D Limb Dystonia (Foot)

Toe flexion

Ankle inversion

E Limb Dystonia (Writer's Cramp)

Wrist flexion

Digit flexion

Genetica della PTD

Molte forme di distonia hanno una base genetica, con palese ereditarietà monogenica nelle forme più gravi e possibile suscettibilità genetica nelle distonie focali primarie

DYT1	TOR1A	Generalised early-limb-onset dystonia	AD
DYT2	None	EO generalised dystonia with prominent cranial-cervical involvement	AR
DYT4	None	Whispering dysphonia	AD
DYT6	THAP1	Craniocervical and limb dystonia	AD
DYT7	18p	AO cervical dystonia	AD
DYT13	1p36.13-36.32	Craniocervical, laryngeal, and limb dystonia	AD
DYT17	20p11.2-q13.12	Segmental or generalised dystonia with severe dysphonia	AR
DYT21	2q14.3-q21.	AO generalised or multifocal dystonia, often starting with blepharospasm	AD

Crampo dello scrivano

Forma più comune di distonia task-specifica

Esordio tra 30 e 50 anni con tensione e dolore alle dita e avambraccio con progressione a crampi persistenti durante la scrittura e anomala impugnatura forzata

Spesso si osserva eccessiva flessione del pollice e dell'indice, con pronazione della mano e deviazione ulnare al polso, con tremore nel 50% dei pazienti

Altre distonie task-specifiche: distonia dei musicisti, artigiani, sportivi (tennisti, golfisti, giocatori di biliardo) che eseguono movimenti frequenti, ripetitivi e precisi

LO PTD: fattori genetici e ambientali

La genetica delle PTD ad esordio tardivo è complessa e molti casi sembrano sporadici

Famiglie con ereditarietà AD e bassa penetranza

In una famiglia tedesca con LO distonia cervicale e laringea è stato mappato il locus DYT7, cromosoma 18p

Supporto per un'origine monogenica AD delle LO PTD è suggerito dall'uso del "temporal discrimination test" (TDT), come marcatore endofenotipico

In 22 su 24 famiglie con PTD focale, almeno un componente mostrava anomalie del TDT, suggerendo una forma AD a bassa penetranza

PTD ad esordio in età adulta: disordine multifattoriale, genetico e ambientale

Associazione con aplotipi di DYT1 (D216H snp)

Associazione con polimorfismi multiallelici del recettore D5 della dopamina nella distonia cervicale e nel blefarospasmo

Cause ambientali: patologie del segmento anteriore dell'occhio nel blefarospasmo
trauma cervicale e scoliosi nella distonia cervicale
task motori ripetitivi nelle distonie degli arti superiori

Differenze nella prevalenza, età d'esordio, distribuzione secondo il sesso nelle distonie focali sono il probabile risultato di esposizione età e sesso correlata a fattori ambientali su un background di suscettibilità genetica

Patogenesi della PTD

1- Perdita di inibizione

La distonia è caratterizzata da eccessiva co-contrazione di muscoli agonisti e antagonisti durante l'azione con risultante overflow di contrazione muscolare a spasmi muscolari

Perdita di funzione inibitoria è stata documentata a livello spinale, del tronco, e corticale

Inibizione reciproca tra muscoli opponenti è ridotta a livello spinale durante i movimenti dell'arto coinvolto in pazienti con crampo dello scrivano, distonia generalizzata, distonia cervicale e blefarospasmo

Lo studio di altri riflessi inibitori spinali e del tronco (eg, blink e riflessi periorali) ha confermato che pazienti con distonia primaria presentano una riduzione dei processi inibitori

2- Anomalie dell'input sensitivo

L'importanza del sistema sensitivo nei movimenti distonici è evidente dalla soppressione della distonia con "gestes antagonistes"

Pazienti con distonia hanno anomalie nella discriminazione spaziale e temporale (tempo minimo durante il quale due stimoli successivi vengono percepiti separatamente) e il grado di interessamento del test di discriminazione è correlato alla gravità della distonia

Terza linea di evidenza deriva da studi degli afferenti dei fusi muscolari, che producono o rinforzano la distonia
In pazienti con crampo dello scrivano, vibrazioni che stimolino questi afferenti possono indurre posture distoniche, mentre il blocco anestetico locale delle fibre di grosso calibro della mano e dell'avambraccio riduce la distonia indotta da vibrazioni

3- Eccitabilità anomala della corteccia motoria e sensitiva

Studi neurofisiologici e di imaging funzionale hanno dimostrato aumento della eccitabilità corticale in regioni corrispondenti ai segmenti colpiti in pazienti con PTD focali, dato confermato dalla stimolazione magnetica transcranica (riduzione del periodo silente) L'aumentata eccitabilità corticale non è confinata alla corteccia sensitivo-motoria ma è estesa ad aree di integrazione

L'inibizione intracorticale è ridotta in entrambi gli arti di pazienti con crampo dello scrivano e nel blefarospasmo senza distonia della mano, con conseguente diminuita inibizione circostante (inibizione di movimenti non voluti) e overflow

L'eccesiva contrazione muscolare nella distonia è secondaria a perdita di inibizione circostante, da probabile aumentato input dei gangli della base e ridotta eccitabilità dei circuiti inibitori

4- Networks neurali

Gangli della base: sede di disfunzione prevalente nella distonia

Controllo inibitorio dei GB attraverso le proiezioni talamo-corticali che influenzano l'inibizione corticale diretta e delle aree circostanti

Studi PET suggeriscono che uno **sbilanciamento tra circuiti diretti e indiretti** comporta perdita di inibizione corticale nella distonia (aumentato metabolismo bilaterale nella corteccia frontale e paracentrale associato a ipermetabolismo del nucleo lenticolare controlaterale, ponte e mesencefalo nella PTD idiopatica)

Nella DYT1 e in altre forme genetiche aumento dell'attività metabolica a riposo nel nucleo lenticolare, cervelletto e area supplementare motoria

MRI funzionale: iperattività basale nella corteccia sensitivomotoria primaria e are motoria supplementare in soggetti con blefarospasmo e distonia della mano

Riorganizzazione della corteccia motoria primaria nel crampo dello scrivano e distonia cervicale, secondarie ad alterati impulsi afferenti in mm affetti e non affetti

Espansione dell'integrazione spaziale di impulsi propriocettivi nella corteccia motoria della mano in musicisti (espansione più marcata nella distonia dei musicisti)

Neuroplasticità e "motor learning"

Neuroplasticità: capacità dei circuiti neuronali a cambiamenti duraturi morfologici e funzionali nelle loro connessioni

L'ipotesi che l'attività ripetitiva o l'eccessiva stimolazione sensitiva possa portare a distonia è supportata da studi che dimostrano un'alterata plasticità neuronale ("paired associative stimulation") in pazienti con crampo dello scrivano, blefarospasmo, distonia degli arti

Musicisti professionisti hanno un'aumentato reclutamento delle connessioni intracorticali e aumentata plasticità sinaptica

Lo studio di portatori della mutazione DTY1 ha evidenziato anomala plasticità neuronale nella corteccia motoria di soggetti sintomatici, rivelando il ruolo patogenetico della plasticità

Imaging s

Studi volu
mano
Alterazion
e della ma
Aumento b
e motoria
cervicale
Alterata a
talamo, nu
regredibili

Alterata i
aumentato

Imaging strutturale

Studi volumetrici: incremento del volume putaminale in pazienti con distonia craniale e della mano

Alterazioni della densità della sostanza grigia in pazienti con blefarospasmo, distonia cervicale e della mano

Aumento bilaterale della densità della sostanza grigia della corteccia primaria somatosensitiva e motoria in pazienti con distonia focale della mano e dei GB nel blefarospasmo e distonia cervicale

Alterata anisotropia della SB subgirale in affetti e non affetti con mutazione DYT1 e nel talamo, nucleo lenticolare, e SB circostante nella distonia focale della mano e cervicale, regredibili dopo trattamento con tossina botulinica

Alterata integrità delle connessioni cerebello-talamiche in carrier di mutazione DYT1 con aumentata attivazione motoria (perdita di inibizione corticale)

Sindromi distonia-plus

Distonia associata ad altro disordine del movimento (mioclono, parkinsonismo) in assenza di neurodegenerazione

Distonia dopa-responsiva

Rara forma con EO distonia degli arti inferiori e disturbo della marcia, fluttuazioni diurne con peggioramento nelle ore serali e miglioramento dopo il sonno, risposta alla levodopa, ROT vivaci e plantare in estensione

Parkinsonismo all'esordio o all'evoluzione nei soggetti con esordio in età adulta

Associazione con ansia, depressione, disturbo ossessivo-compulsivo, alterazioni del sonno

Ereditarietà AD con ridotta penetranza (30%), prevalenza femminile

Molti casi da mutazioni eterozigoti nel gene GCH1, codificante la GTP cicloidrolase 1, enzima catalizzante la sintesi di tetraidrobiopterina (cofattore della tirosina idrossilasi)

Altre forme AR da mutazione recessive nel gene della tirosina idrossilasi e sepiapterina reduttasi, con parkinsonismo, disturbi cognitivi, paraplegia spastica, mioclono, crisi

Sindrome mioc

Scosse mioclon

Distonia cervic

Le scosse miocl

Sono stati ripo

Ereditarietà A

Bassa penetran

I sarcoglicani s

distrofina nel

Nel SNC SGCE

e corteccia

Mutazioni SGC

degradazione

Sindrome mioclono-distonia

Scosse miocloniche e distonia di collo, tronco, arti con esordio nella I-II decade
Distonia cervicale e crampo dello scrivano nei 2/3 dei pazienti
Le scosse miocloniche rispondono all'alcool e alla BDZ, spesso con effetto rebound
Sono stati riportati depressione, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo

Ereditarietà AD con mutazioni nel gene epsilon-sarcoglicano (SGCE; DYT11) in molti soggetti,
Bassa penetranza
I sarcoglicani sono proteine di transmembrana, parte della glicoproteina associata alla distrofina nel muscolo cardiaco e mm scheletrici

Nel SNC SGCE è espresso nei neuroni monoaminergici del tronco, cellule di Purkinje, ippocampo e corteccia
Mutazioni SGCE comportano una mislocalizzazione dalla membrana plasmatica al RE con degradazione

Distonia parkinsonismo ad esordio acuto

Condizione rara dell'infanzia o del giovane adulto caratterizzata da spasmi distonici, bradicinesia, instabilità posturale, disartria e disfagia, con sviluppo nell'arco di ore/giorni e scarsa progressione

Lieve distonia degli arti può precedere l'esordio di diverse settimane

Fattori scatenanti: traumi emotivi, colpo di calore, esercizio fisico

AD con scarsa penetranza, mutazioni missense nel gene di Na+/K+-ATPase subunità 3 (ATP1A3; DYT12), con ridotta attività della pompa Na+/K+

Forma AR (DYT16) in 2 famiglie brasiliane con interessamento dei mm assiali, distonia oromandibolare e laringea, parkinsonismo

Altre forme da mutazioni rare (PRKRA; DYT16)

Forme AR dell'infanzia con parkinsonismo-distonia grave, alterazioni della motilità oculare, segni piramidali (deficit di trasportatore della dopamina), ratio di acido omovanillico/acido idrossiindoloacetico aumentata nel CSF

"Loss of function" da mutazioni del gene codificante trasportatore della dopamina (SLC6A3) in omo- o eterozigosi

APR. 21 1998

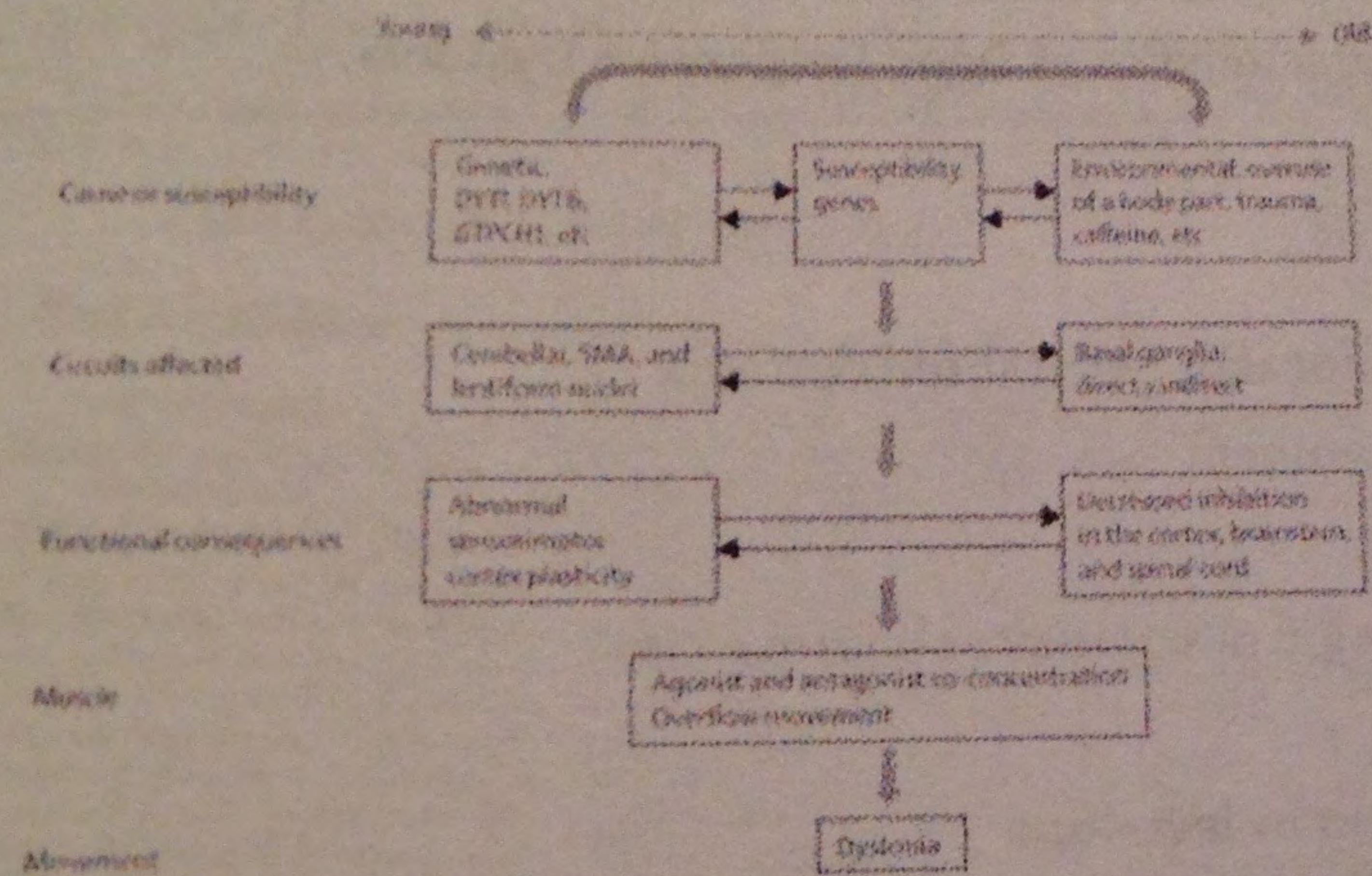
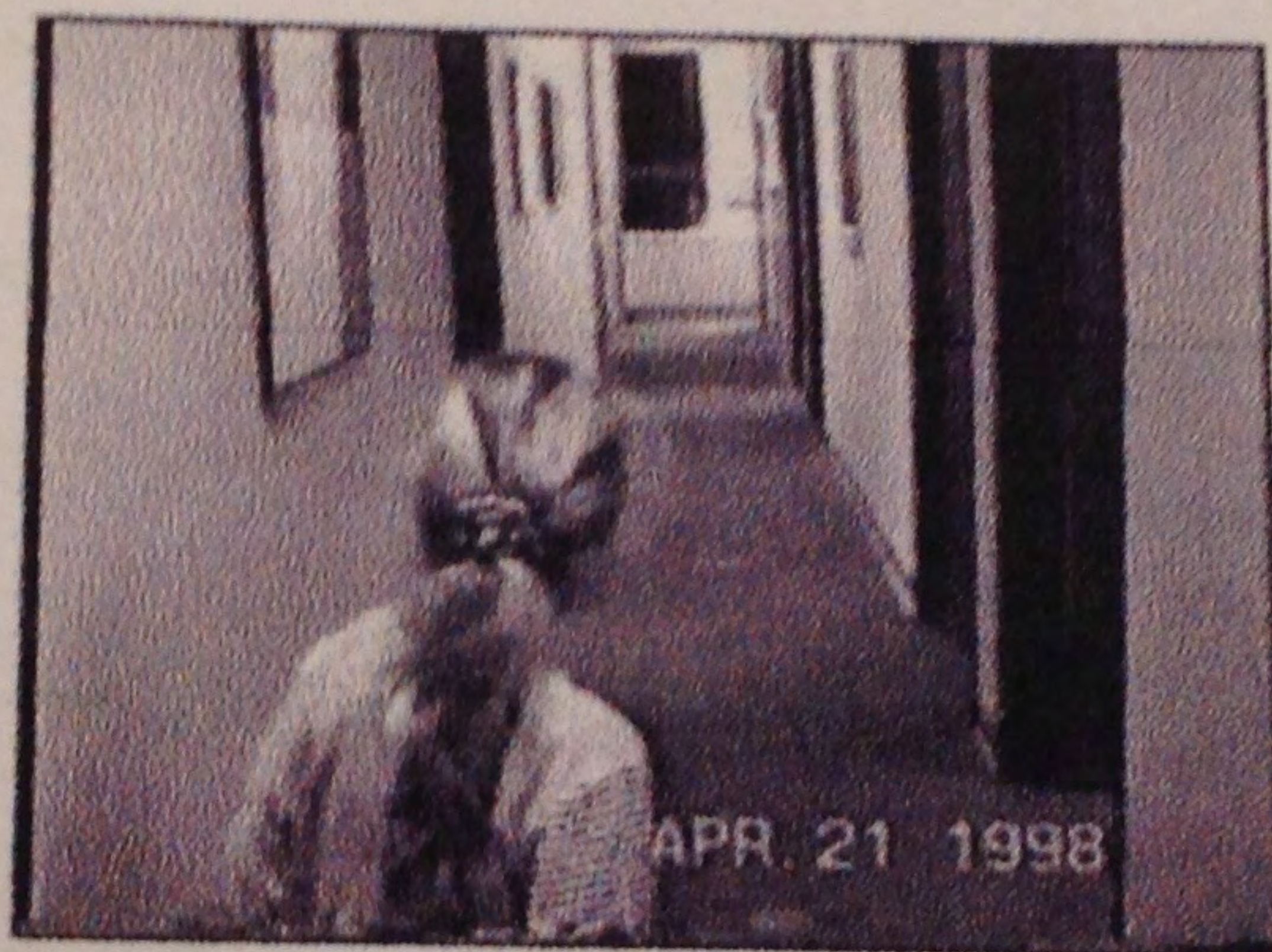



Table 1. Differential Diagnosis of Dystonia in This Patient.
Secondary dystonias
Drug-induced tardive dystonias
Antipsychotic drugs: dopamine receptor–blocking older typical and newer atypical drugs
Anxiolytic drug: buspirone
Antidepressant agents: selective serotonin-reuptake inhibitors
Dopaminergic drugs: levodopa and dopamine agonists
Antiemetic drugs: metoclopramide
Antiseizure drugs: phenytoin, carbamazepine, gabapentin
Cerebral palsy
Wilson's disease
Mitchondrial encephalopathies
Neuroacanthocytosis
Pantothenate kinase–associated neurodegeneration (Hallervorden–Spatz disease)
Fahr's disease
Primary dystonias (15 types characterized by genetic features), two forms of which to consider in this patient:
DYT1: Early-onset torsion dystonia, due to mutation in torsin A gene at chromosome 9q34
DYT5: Dopa-responsive dystonia
DYT5a: autosomal dominant, due to mutation in *GCH1* gene at chromosome 14q22.1–22.2, encoding GTPCH1 protein
DYT5b: autosomal recessive, due to mutation in *TH* gene at chromosome 11p15.5, encoding tyrosine hydroxylase protein

Table 2. Clinical Characteristics of Dopa-Responsive Dystonia.
Onset in childhood
Foot dystonia early
Progression to multifocal or generalized dystonia
Gait impairment prominent
Psychiatric problems
Lack of other neurologic or cognitive abnormalities
Diurnal fluctuation
Dramatic amelioration by levodopa

Table 3. Misdiagnosis in Patients with Dopa-Responsive Dystonia.
Cerebral palsy, dystonic type
Hereditary spastic diplegia
Gait disorders caused by neurodegenerative conditions
Psychogenic hysterical gait disorders
Primary kyphoscoliosis (trunk dystonia)
Primary talipes equinovarus or talipes equinus (foot dystonia)
Idiopathic focal dystonia: writer's cramp, torticollis
Idiopathic oromandibular dystonia of adult onset